ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
განათლების და მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ბიოლოგიის დეპარტამენტი

სოფიკო ცქვიტინიძე

„ტუბერკულოზის სენსიტიურ და რეზისტენტულ ფორმებთან სისხლის ჯგუფური ანტიგენების (ABO; Rh-Hr; MN; Kell) ასოცირების და დაავადებულთა ჰუმორული იმუნური სტატუსის შესწავლა საქართველოში მცხოვრებ ეთნიკურ პოპულაციებში“

ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია
სპეციალობით - ადამიანის პოპულაციების გენეტიკა

ხელმძღვანელები: პროფ. რ. ხუხუნაიშვილი
პროფ. კ. ვაჭარაძე

ბათუმი
2013

შ ი ნ ა ა რ ს ი

შესავალი ---------- 4

ტერმინთა განმარტება---------- 10

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა ---------- 12

I.1. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია, მისი კონტროლისა და პრევენციის თანამედროვე სტრატეგიები ---------- 12

I.2. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია საქართველოში ---------- 17

I.3. ტუბერკულოზის გამომწვევი - Mycobacterium tuberculosis ---------- 21

I.3.1. მიკობაქტერიის რეზისტენტობის განმაპირობებელი ფაქტორები---------- 24

I.4. რეზისტენტული ტუბერკულოზის გლობალური ეპიდემიოლოგია და ეტიოლოგია ---------- 26

1.5. მულტიფაქტორული დაავადებები და პოპულაციების გენეტიკური პოლიმორფიზმი ---------- 28

I.5.1 ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები და მათი ასოციაციური კავშირები სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიებთან ---------- 32

I.6. ორგანიზმის იმუნური დაცვის მექანიზმები მიკობაქტერიის მიმართ განვითარებულ იმუნურ პასუხში ---------- 44

I.7. ტუბერკულოზი და *M. tuberculosis* მიმართ ორგანიზმის მგრძნობელობაში მონაწილე გენები ---------- 53

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები---------- 62

II.1. კვლევის მასალა ---------- 62

II.2. კვლევის მეთოდები ---------- 63

II.2.1. იმუნოსეროლოგიური მეთოდები ---------- 63

II.2.2. ბიოსტატისტიკური ანალიზის მეთოდები ---------- 64

II.2.3. კვლევის მოლეკულურ-ბიოქიმიური მეთოდები---------- 66

II.2.4. იმუნოლოგიური ანალიზის მეთოდები ---------- 43

თავი III. კვლევის შედეგები ---------- 77

III.1. ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ფორმებს ასოცირება AB0, Rh-Hr, Kell, MN სისტემის ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებთან ქართულ პოპულაციაში ---------- 77

III.1.1. სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის ასოცირება ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (ABO, Rh, MN) ალელებთან საქართველოში მცხოვრებ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში---------- 98

III.1.2. ერითროციტური ABO (r,p,q), Rh-Hr (RhD+,RhD-) და MN (p,q) ჯგუფური სისტემის ალელთა გავრცელების შედარებითი ანალიზი ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციებში ---------- 105

III. 2. IgM, IgG და IgA დონე ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში ---------- 109

III.3. SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის შესწავლა ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ფორმებით დაავადებულ პაციენტებში ---------- 121

დასკვნები ---------- 129

გამოყენებული ლიტერატურა ---------- 131

შესავალი

ტუბერკულოზი *Mycobacterium tuberculosis*-ის პათოგენური აგენტით გამოწვეული ინფექციური დაავადებაა, რომელიც უძველესი დროიდან მოყოლებული დღემდე საზოგადოების ჯანმრთელობის სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს. *M. tuberculosis* ინფექციური აგენტი მსოფლიოში ყოველწლიურად 2-3 მლნ ადამიანის სიკვდილის მიზეზი ხდება, ხოლო მსოფლიო მოსახლეობის 1/3 ინფიცირებულია აღნიშნული პათოგენით და დაავადების კლინიკური განვითარების მუდმივი საფრთხის წინაშე დგას. ტუბერკულოზი განსაკუთრებით მწვავე პრობლემას წარმოადგენს განვითარებად ქვეყნებში. დაავადების შემთხვევების 95% აღმოსავლეთ აზიის, აფრიკის, ლათინური ამერიკის და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებზე მოდის, მათ შორის საკმაოდ მნიშვნელოვანი სიხშირით – პოსტსაბჭოთა სივრცეზე, სადაც მოსახლეობის 55% ინფექციური აგენტის მატარებელია. ბოლო წლებში დაავადების შემთხვევათა მატების ტენდენცია გამოვლინდა ისეთ განვითარებულ ქვეყნებში, როგორიცაა აშშ, დასავლეთ ევროპისა და სკანდინავიის ქვეყნები.

ტუბერკულოზის პრობლემა მწვავედ დგას საქართველოშიც. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, საქართველო 27-ე ადგილზეა იმ ქვეყნებს შორის, სადაც დაავადების მაღალი პრევალენტობა ფიქსირდება. თუმცა, უკანასკნელი 10 წლის მონაცემებით, ტუბერკულოზის აღნიშნული მაჩვენებელი მეტ-ნაკლებად სტაბილურია ანტიტუბერკულოზური პროგრამების მოქმედების შედეგად. მაგრამ, საგანგაშო მდგომარეობას ქმნის წამლის მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევების ზრდა. სიტუაციას კიდევ უფრო ამძიმებს პირველადი რეზისტენტობის ახალ შემთხვევათა მაღალი მაჩვენებელი.

ტუბერკულოზი მულტიფაქტორულ დაავადებათა (მფდ) რიცხვს მიეკუთვნება. *M. Tuberculosis* ჩხირით ინფიცირების შემთხვევაში დაავადების კლინიკურ განვითარებაზე მრავალი ფაქტორი მოქმედებს, რომელთაგან აღსანიშნავია: ეკონომიკური მდგომარეობა (ცხოვრების დონე), ინდივიდის მგრძნობელობა ინფექციისადმი, ასაკი, კვების რაციონი, კოინფექციების არსებობა, ემოციური და ფიზიკური სტრესი, სამედიცინო მომსახურების დონე და ხელმისაწვდომობა,

ჰიგიენური პირობები, შესაძლოა, ინდივიდის სქესიც და აშ. თუმცა, ხშირია შემთხვევები, როცა ადამიანები ინფიცირდებიან, მაგრამ არ ავადდებიან ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორების არსებობის შემთხვევაშიც კი. ამ მოსაზრებას ისიც ადასტურებს, რომ დაავადება კლინიკური სახით ტუბერკულოზის ჩხირით ინფიცირებულთა 10%-ში ვითარდება, ხოლო 90% ინფექციის მატარებლად რჩება მთელი სიცოცხლის მანძილზე. ბოლო პერიოდის მეცნიერული კვლევების თანახმად (Ryu et al., 2000; Remus et al., 2004; Deglado et al., 2002; Li et at al., 2006; Takahashia et al., 2008; Tamaria et al., 2010; Tyagi et al., 2010), ტუბერკულოზის კლინიკურ განვითარებაში გარემო ფაქტორებთან ერთად არსებით როლს ასრულებს ინდივიდის გენეტიკური კონსტიტუცია, რომელიც განსაზღვრავს დაავადებისადმი სენსიბილობას ან მისდამი ორგანიზმის მდგრადობას.

ყოველ ცოცხალ ორგანიზმს გააჩნია თავისი ინდივიდუალური გენოტიპი, რომელიც კონკრეტულად მისთვის დამახასიათებელ გენთა ნაკრებს შეიცავს. გენომში არსებული ცალკეული გენი ან გენთა ჯგუფი პასუხისმგებელია ორგანიზმის განსაზღვრულ ნიშან-თვისებაზე. მათ შორის არის გენები, რომლებიც დაავადებათა მიმართ ორგანიზმის სენსიბილობას ან მდგრადობას განსაზღვრავს. აღნიშნულ გენებში მომხდარი, თუნდაც, ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილება გენეტიკურ პოლიმორფიზმს განაპირობებს და პათოგენური აგენტების მიმართ ორგანიზმის განსხვავებული მგრძნობელობის საფუძველს წარმოადგენს. ამასთან, მულტიფაქტორული დაავადებების დიდი ნაწილი ეთნოსპეციფიკური წინასწარგანპირობებულობით ხასიათდება. ჩვეულებრივ, ადამიანთა ეთნიკური ჯგუფები გენთა შემადგენლობით ჭრელია, რაც დაავადებების გამოვლენის სიხშირით და მათი განმაპირობებელი ფაქტორების ვარიაბელობით გამოიხატება. ფიქსირდება დაავადებათა სენსიბილიზაციის განსხვავებული მაჩვენებლები, თუნდაც, ერთი და იგივე ტერიტორიაზე მცხოვრებ ეთნიკურ პოპულაციებში. სწორედ ამიტომ, პოპულაციურ დონეზე, ხშირად, დაავადებათა მიმართ განსხვავებული მიდრეკილება იკვეთება. არის პოპულაციები, რომლებიც ადვილად ექვემდებარებიან რომელიმე კონკრეტულ დაავადებას, მაშინ, როცა სხვები ამ დაავადების მიმართ ბუნებრივი მდგრადობით გამორჩევიან.

ადამიანთა ეთნოტერიტორიული ჯგუფების ფორმირება შესაბამის საარსებო გარემო პიობებთან ურთიერთობაში ხანგრძლივი ევოლუციური პროცესის შედეგია და მათი გენოფონდის თანამედროვე სტრუქტურა ისტორიული განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე ჩამოყალიბდა. ამ პროცესების საფუძველზე ეთნიკურ პოპულაციებში, ერთი მხრივ, ადგილი აქვს მფდ-ის გენური ლოკუსების ცვალებადობის ფართო დიაპაზონის ჩამოყალიბებას, მეორე მხრივ კი, იმ ჰაპლოტიპების სტრუქტურულ უნიკალობას, სადაც ესა თუ ის კონკრეტული გენია ლოკალიზებული. აქედან გამომდინარე, განსხვავებულ ეთნოსებში მფდ-ის გენები იმყოფება განსხვავებულ ალელურ მდგომარეობასა და გარემოცვაში, რაც გავლენას ახდენს კონკრეტული გენის ფენოტიპურ გამოვლენაზე და ხშირ შემთხვევაში განსაზღვრავს დაავადების მიმართ წინასწარგანპირობებულობას. კვლევებით გამოვლენილი იქნა, რომ ეთნოსების გარკვეული ნაწილი მეტად სენსიბილურია ტუბერკულოზით დაავადების მიმართ, მაშინ, როცა სხვებს ჩამოყალიბებული აქვთ ე.წ. „პოპულაციური იმუნიტეტი“, რასაც იმ ალელების ევოლუციური გაცხრილვის პროცესით ხსნიან, რომლებთანაც მკაცრადაა ასოცირებული შესაბამისი დაავადებები.

დაავადებების წინასწარგანპირობებულობაში ჩართული გენების კვლევა წარმოებს, როგორც უშუალოდ გენის სტრუქტურის შესწავლით, ასევე მის მიერ მყარად დეტერმინირებული ფენოტიპური ნიშნებით. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები ასეთ ფენოტიპურ ნიშანს წარმოადგენს. აღნიშნული ანტიგენებით დეტერმინირებული განსხვავებული ფენოტიპური ჯგუფები და, შესაბამისად, მათი იმუნოგენეტიკური ლოკუსები განსხვავებულად არიან მიდრეკილნი ამა თუ იმ დაავადების განვითარებისკენ, როგორც ინდივიდის, ისე ეთნიკური ჯგუფების დონეზე. ერითროციტური ჯგუფური სისტემების ანტიგენებისა თუ ჰაპლოტიპების კვლევისას ხშირად ვლინდება მათი კორელაცია სხვადასხვა ინფექციურ თუ არაინფექციურ დაავადებასთან.

ინფექციური დაავადების მიმდინარეობისას აქტიურადაა ჩართული ორგანიზმის იმუნური სისტემა. ტუბერკულოზის სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს, ნამკურნალევ თუ პირველად პაციენტებში, სამკურნალწამლო პრეპარატების მიმართ სენსიტიურ და რეზისტენტულ ფორმებში ორგანიზმის იმუნური სისტემა განსხვავებულად რეაგირებს უჯრედული ან ჰუმორული იმუნური მექანიზმებით.

შესაბამისად, ორგანიზმის იმუნური სტატუსი განსხვავებულია. ინფორმაცია ორგანიზმის იმუნური სტატუსის შესახებ გენეტიკურ ფაქტორებთან ერთად სრულ სურათს იძლევა დაავადების რისკის შეფასებისა და დროული პრევენციული ღონისძიებების გატარებისთვის.

ინფექციური დაავადების განვითარებაზე პასუხისმგებელი გენების უმეტესი ნაწილი ჩართულია ორგანიზმის იმუნური დაცვის მექანიზმებში. დღეისათვის შესწავლილია ტუბერკულოზისადმი წინასწარგანპირობებულობის მრავალი გენი (SLC11A1, TLR, HLA, TNF-α, VDR, IL10, TGFβ, TGFβ და ა.შ.) და მათი პოლიმორფული ვარიაციების ასოციაციური კავშირები ტუბერკულოზის მიმართ მოსალოდნელობასა და დაავადებისადმი მდგრადობასთან. დაწყებულია რეზისტენტული ტუბერკულოზის გენეტიკური ასპექტების კვლევა. არსებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, იკვეთება ადამიანის ორგანიზმის გენეტიკური სტრუქტურის მნიშვნელობა წამლის მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზისადმი ორგანიზმის მიდრეკილებასა თუ მდგრადობასთან მიმართებაში.

თემის აქტუალობა. ტუბერკულოზის გავრცელების მაღალი მაჩვენებელი საქართველოში დაავადების კონტროლის და პრევენციის ეფექტური ღონისძიებების გატარების აუცილებლობას განაპირობებს. ეს შესაძლებელია, მიღწეულ იქნეს, ერთი მხრივ, დაავადების კლინიკური მართვის მეთოდების სრულყოფით, მეორე მხრივ, პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავებით. დაავადებისადმი მიდრეკილი „მაღალი რისკის“ ჯგუფების გამოყოფა შემდგომში მათ მიმართ პრევენციული ზომების შემუშავების საფუძველს წარმოადგენს.

თანამედროვე გენეტიკისა და გენომიკის განვითარებასთან ერთად გაიზარდა პათოგენური პროცესების მართვის შესაძლებლობა. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების, როგორც გენეტიკურად მყარი ნიშნის შესწავლა, ტუბერკულოზით დაავადებულებში ჯანსაღ დონორებთან მიმართებაში, შესაძლებელს ხდის, გამოიყოს დაავადებისადმი მიდრეკილი რისკ-ჯგუფები და მათ მიმართ განხორციელდეს პროფილაქტიკური ღონისძიებები. ტუბერკულოზთან ასოცირებული გენების (მათ შორის ეთნოსპეციფიკური) და მათი პოლიმორფული ვარიაციების გამოვლენა, აგრეთვე, რეციპიენტის იმუნური რეაქციის შესწავლა

ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკის ახალი მეთოდების ძიების და ვაქცინაციის ახალი მიდგომების შემუშავების საშუალებას იძლევა.

აღნიშნულ მონაცემებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია ეთნიკური ჯგუფის თუ ორგანიზმის დააავადების მიმართ სენსიბილობის ან მდგრადობის წინასწარი პროგნოზირება, რაც, საბოლოო ჯამში, დაავადების უკეთ კონტროლის განხორციელების საშუალებას იძლევა.

საქართველოში მცხოვრები ეთნიკური პოპულაციები ამ მიმართებით დღემდე არ იყო შესწავლილი.

კვლევის მიზანი. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა:

ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში გენეტიკურად დეტერმინირებული ფაქტორების – ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების გავრცელების თავისებურებების შესწავლა და მათთან დაავადების შესაძლო ასოციაციური კავშირების გამოვლენა;

ერითროციტური ჯუფური ანტიგენების მიხედვით ტუბერკულოზისადმი მგრძნობიარე ფენოტიპებისა და ალელების გამოყოფა და დაავადებისადმი მიდრეკილი მაღალი რისკ-ჯგუფების გამოვლენა საქართველოში მცხოვრებ ეთნიკურ (ქართული, აზერბაიჯანული) პოპულაციებში;

ორგანიზმში ტუბერკულოზის ინფექციური აგენტისადმი განვითარებული ჰუმორული იმუნური პასუხის შესწავლა ანტიტუბერკულინური სპეციფიკური თუ საერთო ანტისხეულების დონის გამოვლენის საფუძველზე დაავადების სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს;

SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის შესწავლა ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური და რეზისტენტული ფორმით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში.

კვლევის ამოცანები:

- ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (ABO, Rh, Kell, MN) ანტიგენების, ფენოტიპების, მათი განმსაზღვრელი ალელების და ჰაპლოტიპების გავრცელების

თავისებურებების შესწავლა ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიურ და წამლის მიმართ რეზისტენტულ ფორმებში;

- ერითროციტური ჯგუფური სისტემების კორელაციური კავშირის გამოვლენა ფილტვის ტუბერკულოზთან და დაავადების მიმართ მაღალი რისკ-ჯგუფების გამოყოფა დაავადებულ ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციაში;
- ანტიტუბერკულინური იმუნოგლობულინების ჯამური და იმუნოგლობულინების (IgA+G+M) საერთო დონის შესწავლით დაავადებულთა ჰუმორული იმუნური სტატუსის შეფასება პირველად და ნამკურნალევ პაციენტებში, ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური, რეზისტენტული და განსხვავებული სიმძიმის კლინიკური (ინფილტრაციული, კეროვანი, ფიბრო-კავერნოზული) ფორმების დროს;
- ინფექციური დაავადების მიმართ ორგანიზმის ბუნებრივ რეზისტენ-ტობასთან ასოცირებული მაკროფაგული NRAMP1 ცილის მაკოდირებელი SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის შესწავლა ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიურ და რეზისტენტულ ფორმებში.

ტერმინთა განმარტება

- **მფდ** – მულტიფაქტორული დაავადებები
- **ფტბ** – ფილტვის ტუბერკულოზი
- **BCG-** (Bacilli Camlet_Guerine) კამლეტ-გუერინის ვაქცინა
- **CFU** – (Colony Forming Unit) – კოლონია-წარმომქმნელი ერთეული
- **DOTS** – (Directly observed treatment, short course) მეთვალყურეობის ქვეშ
- **E -** ეთანბუტოლი
- **GWAS -** Genome-wide Association Study- გენომის მასშტაბის ასოსიაციური კვლევა
- **HLA-** (Human Leukocyte Antigen) ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი
- **IL-** (Interleukin) ინტერლეიკინი
- **IFN γ** – (Interferon γ) ინტერფერონი-გამა
- **INH/H -** იზონიაზიდი
- **Ig**- (Immunoglobulin) - იმუნოგლობულინი
- **LAM** – (LipoArabinoManan) - ლიპოარაბინომანანი
- **MDR** TB -(multidrug-resistant Tuberculosis) –მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი
- **MHC**- (Major Histocompatibility Complex)- ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი
- **PAMP** – (Pathogen Assocciated Molecular patterns) -პათოგენთან ასოცირებულ მოლკულები
- **PAS – (**Para-Aminosalicylate Sodium) –პარა-ამინოსალიცილატის მარილი
- **PZA -** პირაზინამიდი
- **R –** რიფამპიცინი
- **S -** სტრეპტომიცინი
- **SLC11A1-** SoLute Carrier family 11 member 1 gene – ბუნებრივ რეზისტენტობასთან ასოცირებული მაკროფაგული ცილა-1-ის მაკოდირებელი გენი
- **SNP-** single nucleotide polimorfism – ერთნუკლეოტიდიანი პოლიმორფიზმი
- **TGFβ** -(Transforming Growth Factor β) -მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორი β

- **TLR**- (Toll Like Receptor) – ტოლის მსგავსი რეცეპტორი
- **TNF-α** - Tumor Necrosis Factor α – სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-α
- **VDR** – Vitamin D Receptor – ვიტამინ D-ს რეცეპტორი
- **USAID** - United States Agency for International Development – აშშ-ს სერთაშორისო განვითარების სააგენტო

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

I .1. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია, მისი კონტროლისა და პრევენციის თანამედროვე სტრატეგიები

ტუბერკულოზი ანტიკური ხანიდან მომდინარე დაავადებაა, რომელიც ამ დროიდანვე იყო საზოგადოების ჯანმრთელობის სერიოზული პრობლემა. *Mycobacterium tuberculosis*-ის გვარი 150 000 წლის წინ წარმოიშვა (Daniel., 2006). ძვ.წ.აღ.-ით დათარიღებული ეგვიპტისა და ანდების მუმიებში, ეგვიპტური და კოლუმბიური ხელოვნების ნიმუშებში ნაპოვნია ჩონჩხის ტიპური ტუბერკულოზური დეფორმაციები (Nerlich et al., 1997; Donoghue et al., 2004; Palomino et al., 2007). *Mycobacterium bovis*-ით გამოწვეული ტუბერკულოზური ანომალიები ჩვ.წ.აღ-მდე 8000 წლით დათარიღებულ ჩრდილო ევროპისა და აზიის ნამარხებშიც არის ნაპოვნი (Cosivi et al., 1995; Behera., 2010).

„ფთიზის“ (ფილტვების ანთება) პირველად დაახლოებით ძვ.წ.აღ-ით 60 წელს ბერძნულ ლიტერატურაში ჰიპოკრატეს მიერ იქნა მოხსენიებული, როგორც იმ დროისთვის ყველაზე გავრცელებული მომაკვდინებელი დაავადება. მე-17 საუკუნიდან ტუბერკულოზი ევროპაში „თეთრი ჭირი“-ს სახელით თითქმის ორი საუკუნე მძვინვარებდა. ამ პერიოდიდან დაიწყო დაავადების პათანატომიური შესწავლა. ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელმა ძალიან მაღალ ნიშნულს 1650 წელს მიაღწია. პოპულაციების მაღალი სიმჭიდროვე, ცუდი სანიტარული მდგომარეობა, რომელიც იმ დროის ევროპისა და ჩრდილო ამერიკისთვის ტიპურ სურათს წარმოადგენდა, პათოგენის გავრცელებისთვის სრულყოფილ გარემოს ქმნიდა (Palomino et. Al., 2007).

სიმპტომების მრავალფეროვნების გამო ტუბერკულოზური დაავადების იდენტიფიკაცია მე-19 საუკუნის პირველ ნახევარში ძალიან რთული იყო. შემდგომმა მეცნიერულმა აღმოჩენებმა დაავადების არა თუ იდენტიფიკაცია, არამედ მისი პრევალენტობის მაჩვენებლის შემცირება, გარკვეულწილად კონტროლი და

პრევენციული ღონისძიებების გატარებაც კი გახადა შესაძლებელი. 1882 წელს რობერტ კოხის მიერ იდენტიფიცირებული იქნა ინფექციური აგენტი, ხოლო 1921 წელს კამლეტისა და გუერინის მიერ გამოყოფილი იქნა ტუბერკულოზის ბაქტერიის სპეციფიკური, დაბალვირულენტური შტამი, რომელიც საფუძვლად დაედო BCG ვაქცინის შექმნას და მიუხედავად მისი არასაკმარისი ეფექტურობისა, იგი დღესაც ერთადერთი ტუბსაწინააღმდეგო ვაქცინაა. უკანასკნელ წლებში აქტიურად მიმდინარეობს მუშაობა ახალი ვაქცინის დიზაინზე (Montanes et al., 2011).

1895 წელს რენტგენის სხივების აღმოჩენამ შესაძლებელი გახადა სწორი დიაგნოსტირება. 1944 წლიდან დაიწყო ტუბსაწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიის ერა, რომელიც უკავშირდება ვაქსმანის და სატზის მიერ ანტიბიოტიკ სტრეპტომიცინის მიგნებას სტრეპტომიცინის შემდეგ მედიცინა მივიდა იზონიაზიდამდე. ტუბსაწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობამ გარკვეულწილად შეამცირა ტუბერკულოზით ავადობისა და სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. იმ პერიოდისთვის მთელ რიგ ქვეყნებში რეალურად არსებობდა ტუბერკულოზის კონტროლის შესაძლებლობა, მაგრამ მე-20 საუკუნის 80-იანი წლებიდან მსოფლიოში კვლავ აღინიშნა ტუბერკულოზის შემთხვევათა მატება და დაავადების გლობალური შემოტევა. ტუბსაწინააღმდეგო წამლების მიმართ მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამების წარმოშობამ და გავრცელებამ არსებული პრობლემა კიდევ უფრო გააღრმავა (Palomino et al., 2007).

სადღეისოდ, ტუბერკულოზი, არა მარტო სამედიცინო, არამედ სხვა დარგების (გენეტიკური, იმუნოგენეტიკური, იმუნოლოგიური) კვლევების ფოკუსში მოექცა. თანამედროვე მეცნიერული კვლევებით ხდება დაავადების წინასწარ-განპირობებულობის შესწავლა მოლეკულური დონიდან ეთნიკურ-პოპულაციურ დონემდე. მეცნიერები ცდილობენ, მიაგნონ დაავადების პრევენციის და კონტროლის უკეთეს მექანიზმებს, ახალი ქიმიოთერაპიული მედიკამენტებისა და სრულყოფილი ვაქცინის შექმნის გზებს (Schulger & Rom, 1998; Casanova & Abel, 2002). აღნიშნული ძალზედ მნიშვნელოვანია ჯანმრთელობის უსაფრთხოების ორგანიზების, პროფილაქტიკის, დიაგნოსტირების, მკურნალობის და დაავადებასთან ბრძოლის პროგრამების შესამუშავებლად.

ყოველწლიურად ტუბერკულოზის ჩხირით მსოფლიოს მოსახლეობის 1/3 ინფიცირდება, ხოლო 2 მლნ. ადამიანი დაავადების მძიმე ფორმით იღუპება. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მასალებით, ტუბერკულოზი გავრცელების მიხედვით მეშვიდე ადგილზეა, მის მიერ გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებლით კი – მეხუთეზე (WHO, 2012). დაავადებათა კონტროლის პროგრამების, ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების, პრევენციული ღონისძიებების მიუხედავად, ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური პროგნოზი საკმაოდ შემაშფოთებელია. მაგალითად, აფრიკის ზოგიერთ ქვეყანაში ტუბერკულოზით დაავადებულთა რიცხვმა 50%-ს გადააჭარბა. მეცნიერების პროგნოზით, თუ დაავადების საწინააღმდეგოდ ინტენსიური ღონისძიებები არ იქნა გატარებული, არსებული მდგომარეობა 2020 წლისთვისაც შენარჩუნდება (Dye et al., 1999, Smith & Frieden, 2004; Dye et al., 2005). უფრო მეტიც, მომდევნო 20 წლის განმავლობაში ტუბერკულოზით მილიარდი ადამიანი დაავადდება, ხოლო ლეტალობის მაჩვენებელი 25 მლნ-მდე გაიზრდება. არსებული მდგომარეობით, ტუბერკულოზით დაავადებულთა 75% ეკონომიკურად პროდუქტიული (15-54 წლის) ასაკობრივი ჯგუფია, რომელშიც სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მსოფლიო მასშტაბით 95%-ს აღწევს, მაქსიმალური სიხშირით შუა საჰარის აფრიკაში და სამხრეთ-აღმოსავლეთ აზიაში ფიქსირდება (WHO, 2011; Tiemersma at al., 2011.).

ტუბერკულოზის მართვის საქმეში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დიაგნოსტი-რების მეთოდების შერჩევა. განვითარებულ ქვეყნებში ამ მიზნით ბაქტერიული კულტურის მეთოდი (ოქროს სტანდარტი) და ეფექტური სადიაგნოსტიკო მოლეკულური ტესტები გამოიყენება. ჩამორჩენილ და განვითარებად ქვეყნებში ტუბერკულოზის გაკონტროლების შესაძლებლობას აფერხებს დიაგნოსტირების მოძველებული მეთოდები, რომელებიც ვერ იძლევა დაავადების ზუსტი იდენტიფიცირების საშუალებას. შესაბამისად, მკურნალობა არაეფექტურია, რაც სიკვდილიანობის მაჩვენებლის ზრდაზეც აისახება (Tiemersma at al., 2011). არასწორი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამების გავრცელების ერთ-ერთ მიზეზად ითვლება.

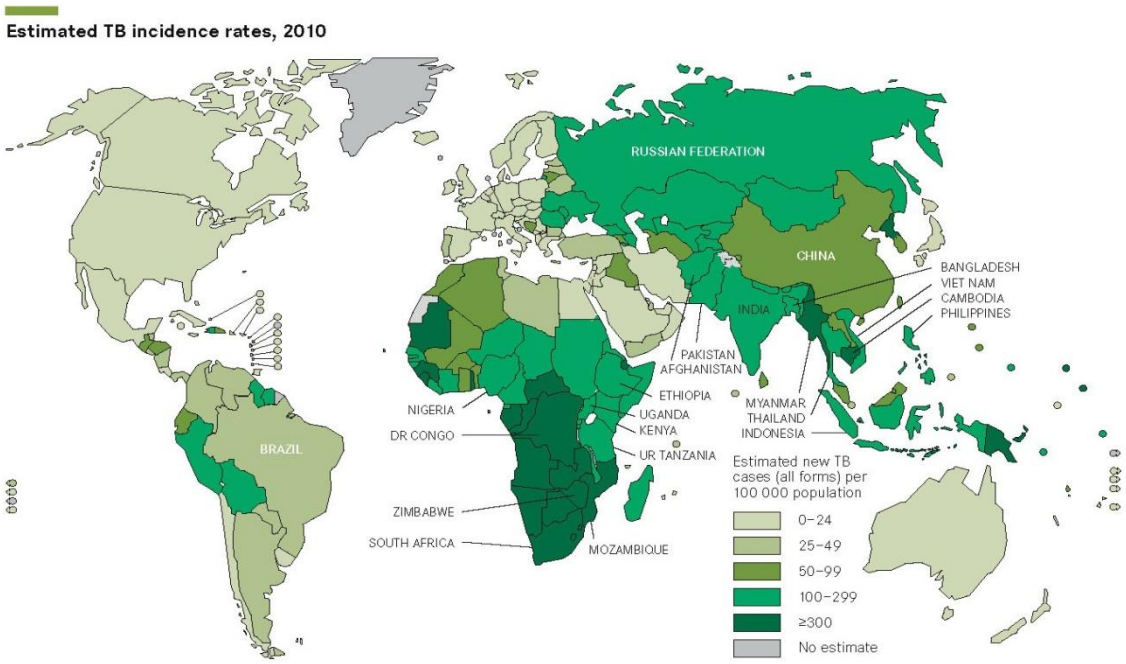
WHO-ის მიერ ხორციელდება ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიის შესწავლის, მისი მიმდინარეობის შეფასების, პრევენციული ღონისძიებების დაგეგმვისა და განხორციელების გლობალური კონტროლი. 2006 წლიდან ტუბერკულოზის შეფასების სამი მთავარი მაჩვენებელი გამოყენება: *ახალი შემთხვევა* (მიკობაქტერიით ინფიცირების ახალი შემთხვევები), *პრევალენტობა* (ტუბერკულოზით დაავადებულთა რიცხობრივი მაჩვენებელი კონკრეტული პერიოდისათვის) და *ლეტალობა* (ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილიანობა დროის განსაზღვრულ პერიოდში, ძირითადად, ერთი წლის ფარგლებში). აღნიშნულ მაჩვენებლებზე დაყრდნობით, ახალი „ეპიდემიის" წარმოშობის საშიშროების გამო ტუბერკულოზი გამოცხადდა „გლობალურ საფრთხედ", რის გამოც WHO ახორციელებს მიზანმიმართულ პროგრამებს „Stop TB Partnership - WHO Global Task Force on TB Impact Measurement"-ის ფარგლებში, რათა შემცირებული იქნეს ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებლები 2015 წლისთვის. პროგრამაში ჩართულნი არიან წამყვანი ტექნიკური და ფინანსური პარტნიორები და ტუბერკულოზის მაღალი მაჩვენებლების მქონე ქვეყნები (Palomino et al., 2007). ტუბერკულოზის რეგიონულ დონეზე მართვის საქმეში აქტიურად გამოიყენება 1994 წლიდან WHO-ს მიერ რეკომენდებული პირდაპირი მეთვალყურეობით მკურნალობის - DOTS სტრატეგია.

WHO-ს მხარდაჭერით განხორციელებული ტუბერკულოზის კონტროლის თანამედროვე პროგრამების შედეგების მიხედვით, 2006 წლიდან რიგ ქვეყნებში აღინიშნა ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა აბსოლუტური რიცხვის, ხოლო 2002 წლიდან - მისი სიხშირის (ყოველ 100,000 ინდივიდზე) 1.3%-ით კლება. გამონაკლისს წარმოადგენს აფრიკის რეგიონი. პარტნიორობის მიზანი ფაქტიურად მიღწეულია ამერიკის და წყნარი ოკეანის დასავლეთ რეგიონში. დაავადება რადიკალურად შემცირდა ჩინეთის რეგიონში (China Tuberculosis Control Collaboration, 1996). აღსანიშნავია, რომ 1990 წლის შემდეგ ლეტალობის მაჩვენებელიც (აივ-დადებითი შემთხვევების ლეტალური მაჩვენებლის გამორიცხვით) 1/3-თ შემცირდა და თუ აღნიშნული ტემპი შენარჩუნებული იქნება, „Stop TB Partnership's" მიზანი 2015 წლისთვის 50%-ით მიღწეულად ჩაითვლება (WHO/HTM/TB/2010; WHO,2011). ამავდროულად, WHO-ის მონაცემებით ჯერ კიდევ არსებობს ქვეყნები, სადაც ახალ შემთხვევათა რაოდენობა

ტუბერკულოზის პრევალენტობის 80% -ს აღწევს. ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა რაოდენობა WHO-ის 2010 წლის მონაცემებით ნაჩვენებია რუკაზე (სურ.1).

ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა, პრევალენტობის და ლეტალობის მაჩვენებლებზე განსაკუთრებულ გავლენას ახდენს: სიღარიბის ზრდა, დემოგრაფიული ძვრები, პარალელური ინფექციები (პანდემური აივ) (Chretien et al, 1990; Chintu et al, 2005) და აშ. საგანგებო მდგომარეობას ქმნის, ასევე, მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამები (Haas et al., 1994; Fatkenheuer et al., 1999 Ballif et al., 2012).

დაავადების კონტროლის ორგანიზაციების ძალისხმევის, ანტიტუბერკულოზური პროგრამების განხორციელების, მკურნალობის კომბინირებული მეთოდების გამოყენების და მაღალეფექტური მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, ტუბერკულოზი ჯერ ისევ რჩება გლობალურ საფრთხედ.



სურ 1. ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა გავრცელების რუკა მსოფლიოს მასშტაბით (WHO.2010). ფერებით ნაჩვენებია ტბ-ის ახალ შემთხვევათა რაოდენობა ყოველ 100 000 მოსახლეზე

ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიურ მდგომარეობას განსაკუთრებით ამწვავებს უკანასკნელ ათწლეულში გაზრდილი მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (MDR-TB) შემთხვევები. 1994 წლიდან რიგ ქვეყნებში ტუბერკულოზური პაციენტების

5%-დან 19%-მდე ავადდება ახლადშეძენილი მულტირეზისტენტული მიკობაქტერიით. პრევალენტობა ყოველწლიურად 1.5 მლნ-ს (60%) აღწევს (Zignol M, 2011).

I.2. ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგია საქართველოში

ტუბერკულოზი საქართველოში, ისევე, როგორც მთელ მსოფლიოში, საზოგადოების ჯანმრთელობის საკმაოდ სერიოზული და საყურადღებო პრობლემაა. სხვა პოსტსაბჭოური ქვეყნების მსგავსად, საქართველო ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაღალი მაჩვენებლით გამოირჩევა.

ტუბერკულოზის პირველი კვალი საქართველოში ჩვ.წ.აღ-ის VI-VII საუკუნეების ნამარხებშია აღმოჩენილი. ძველ ქართულ სამედიცინო ძეგლებში ტუბერკულოზი ანუ „ჭლექი" პირველად X საუკუნეში, კანანელის "უსწორო კარაბადინში", მოგვიანებით კი სხვა ძველ ქართულ სამედიცინო ხელნაწერებშიც გვხვდება. აღნიშნულმა სენმა საუკუნეების განმავლობაში უამრავი ადამიანის სიცოცხლე იმსხვერპლა.

ტუბერკულოზთან ბრძოლის პირველი მცდელობა ქვეყანაში 1918-1921 წწ.-ში დაიწყო, შეიქმნა სამედიცინო სამეცნიერო და კვლევითი ცენტრები. 1970-1990 წწ. ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო ღონისძიებების გატარების შედეგად, საქართველოს რესპუბლიკაში ტუბერკულოზით ავადობა 56%-დან 28,3%-მდე შემცირდა, ხოლო ლეტალობა – 10,9% დან 4,91%-მდე.

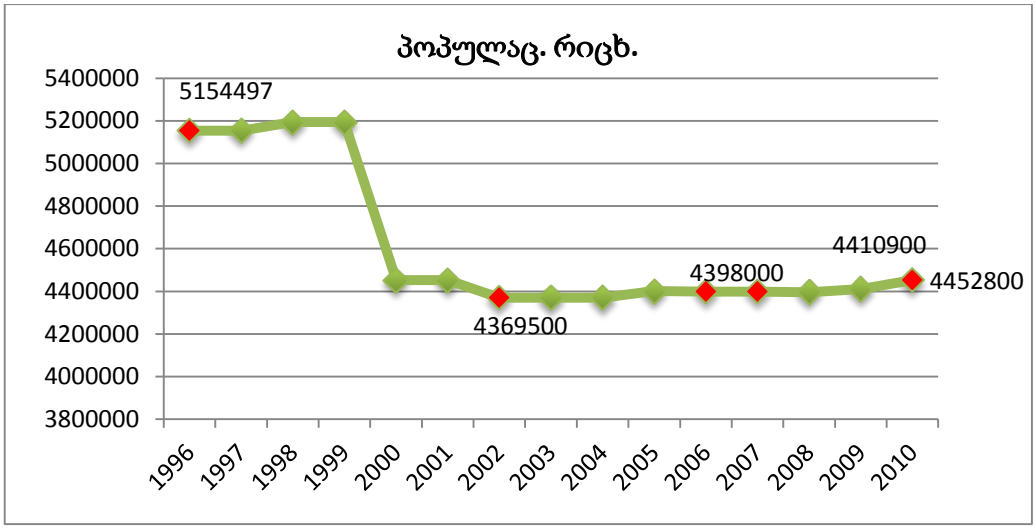
1991-1994 წწ.-ში საქართველოში მიმდინარე სოციალურ-პოლიტიკურმა მოვლენებმა, ჯანდაცვის სისტემის მოშლამ, სამოქალაქო ომმა, აფხაზეთისა და სამხრეთ ოსეთის კონფლიქტებმა, მოსახლეობის მძიმე სოციალურმა და ეკონომიკურმა პირობებმა, ასევე, მსოფლიო მასშტაბით ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის დამძიმებამ გამოიწვია ავადობის ზრდა და ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის გაუარესება. ამ პერიოდში ტუბერკულოზთან ბრძოლის ღონისძიებები პრაქტიკულად არ ხორციელდებოდა, ინერციით გრძელდებოდა დაავადე-

ბულთა უსისტემო დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. ყოველივე ამის შედეგად გაიზარდა დაავადებით გამოწვეული სიკვდილიანობის და ახალ შემთხვევათა სიხშირე.

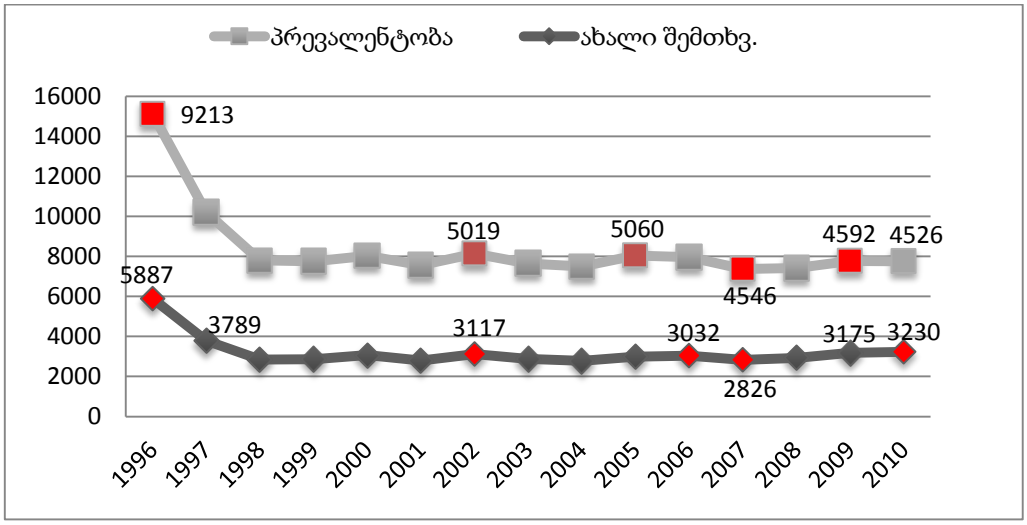
USAID-ის მონაცემებით, ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა და პრევალენტობის მაჩვენებლის საგრძნობი მატება საქართველოში 2001 - 2005 წლებში დაფიქსირდა. განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით გამოირჩეოდა შიდა ქართლის, ქვემო ქართლის, კახეთის, აჭარის, იმერეთის და სამეგრელოს რეგიონები. მაგალითად, 2001 წელს სამეგრელოში რეგისტრირებული იყო 670 პაციენტი, ხოლო 2005 წელს მათი რიცხვი 865-მდე გაიზარდა. იმერეთში 2001 წელს დაფიქსირდა 630, ხოლო 2005 წელს – 876 შემთხვევა. აჭარის რეგიონში ხუთი წლის განმავლობაში დაავადებული პაციენტების რაოდენობამ 496-დან 897-მდე მოიმატა. აღნიშნულ პერიოდში გაიზარდა ახალი შემთხვევების მაჩვენებელიც. მაგალითად, აჭარაში 2001 წელს ტუბერკულოზის 364 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, 2005 წელს კი – 614. 2005 წელს საქართველოს ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობა თითქმის უტოლდებოდა მაღალი მაჩვენებლის მქონე ცენტრალური აზიის რეგიონს (USAID, 2007).

2005 წლიდან საქართველოში ტუბერკულოზი შედარებით უფრო კოტროლირებადი გახდა, რასაც ხელი შეუწყო USAID-ის და WHO-ის მიერ განხორციელებულმა პროგრამებმა (მაგ., DOTS), რომელთა სტრატეგიულმა მუშაობამ მეტ-ნაკლებად გააუმჯობესა ტუბერკულოზთან ბრძოლის ღონისძიებები (Gegia M. et al. 2011). სადღეისოდ, დაავადება მეტ-ნაკლებად ექვემდებარება კონტროლს და ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაჩვენებელიც შედარებით დასტაბილურებულია. აღნიშნული მდგომარეობა არ ვრცელდება საპყრობილეებზე, სადაც შეინიშნება დაავადების საგანგაშო ზრდა (Gegia M. et al. 2011).

საქართველოს ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრიდან მოპოვებულ მასალებზე დაყრდნობით, ტუბერკულოზის პრევალენტობისა და ახალ შემთხვევათა მაჩვენებელი პოპულაციის რიცხოვნობასთან შეფარდებით 2005-2010 წლებში ნაჩვენებია დიაგრამებზე (დიაგრ. 1-2):



დიაგრ. 1. საქართველოს მოსახლეობის რიცხოვნობის დინამიკა 1996-2010 წლებში



დიაგრ. 2. საქართველოში ტუბერკულოზის პრევალენტობის და ახალ შემთხვევათა მაჩვენებელი 1996-2010 წლებში

მოცემულ სტატისტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, შეიძლება ითქვას, რომ ტუბერკულოზის პრევალენტობა საქართველოში მაქსიმალური სიხშირით 2002-2005 წწ. გამოვლინდა, ხოლო ახალ შემთხვევათა მატება აღინიშნა 2009-2010 წლებში.

ჯანმრთელობის გლობალური მართვის ორგანიზაციის (Global Health Policy, 2011) მონაცემებით, საქართველოში 2011 წლისათვის დაფიქსირდა ტუბერკულოზის 5400 ახალი შემთხვევა, ხოლო დაავადების პრევალენტობა 6900-ს შეადგენდა, რომ-ლის მაჩვენებელი ყოველ 100 000 მოსახლეზე, 159-ის ტოლია. ტუბერკულოზით

გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ყოველ 100 000 მოსახლეზე 160-ს შეადგენს.

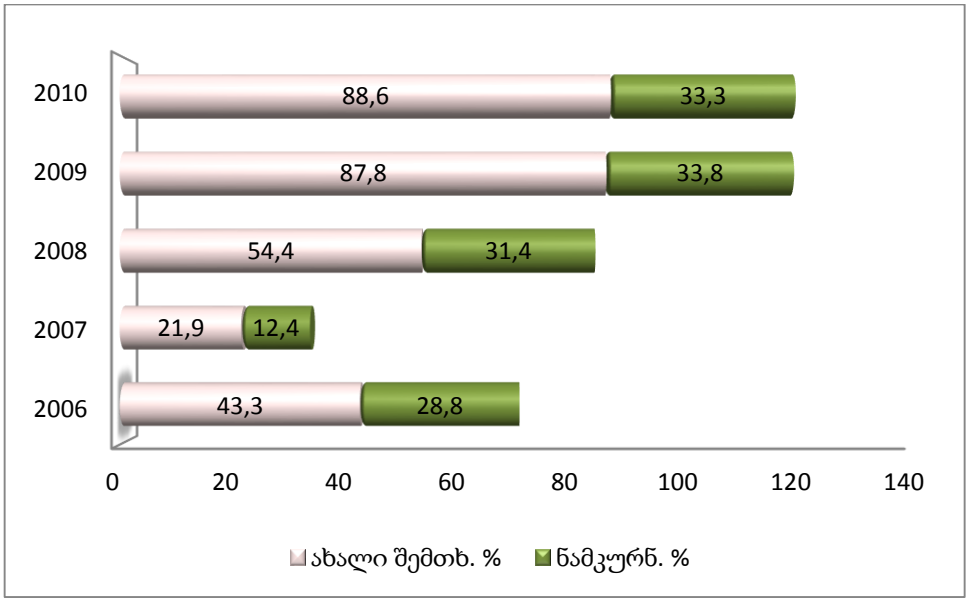
ევროპული რეგიონის მასშტაბით, საქართველო მეხუთე ქვეყანაა ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაღალი მაჩვენებლით და 27-ზე მაღალი პრევალენტობის ქვეყნებს შორის (Gegia et al., 2011). ტუბერკულოზის კონტროლის გაძლიერების მიზნით, 2012 წლის სახელმწიფო პროგრამაში, დაავადებულთა მკურნალობის გარდა, გათვალისწინებულია ლატენტური ტუბერკულოზის მქონე მაღალი რისკის ჯგუფების ეპიდემიოლოგიური კვლევა და მკურნალობა. საქართველოში ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა დღეისათვის უფასო და ხელმისაწვდომია.

2012 წელს დაიგეგმა ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური კვლევების გაფართოვება, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ხარისხის გაუმჯობესება და დაავადების დროულ გამოვლენასა და მკურნალობის ეფექტურობაზე მიმართული სხვა ღონისძიებები, რომელშიც ჩართულია ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი და რეგიონული მართვის დაწესებულებები. გარდა ამისა, WHO რეკომენდაციით, საქართველოში 1995 წლიდან მოქმედებს ტუბერკულოზთან ბრძოლის ეროვნული პროგრამა, რომლიც ეფუძნება DOTS სტრატეგიებს.

განხორციელებული ღონისძიებების მიუხედავად, დაავადების რისკით საქართველო კვლავ სერიოზული საფრთხის წინაშე მდგომ განვითარებად ქვეყნებს შორის მოიაზრება. ამის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი წამალრეზისტენტული ფორმის ტუბერკულოზის საგრძნობლად გაზრდილი მაჩვენებელია, რომელსაც სხვადასხვა ტიპის მედიკამენტისადმი გამძლე მიკობაქტერიები იწვევს. მაგალითად, 2005 წელს 94 ახალი შემთხვევიდან (100 000 მოსახლეზე) მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის 6,8% პირველადი რეზისტენტობის, ხოლო 27,4% წარსულში ნამკურნალევი შემთხვევები შეადგენდა (Mdivani et al, 2009; Gegia et al, 2011).

განსაკუთრებულ საფრთხეს საზოგადოებაში მიკობაქტერიის რეზისტენტული შტამების გავრცელება ქმნის. ასეთი შტამით ინფიცირების შემთხვევაში პაციენტი პირდაპირ რეზისტენტული ტუბერკულოზით ხდება ავად. როგორც მე-3 დიაგრამიდან ჩანს, საქართველოს ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა

ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, 2009-2010 წწ.-ში მკვეთრად მოიმატა პირველადი რეზისტენტობის ახალ შემთხვევათა რაოდენობამ.



დიაგრ. 3. საქართველოში რეზისტენტული ტუბერკულოზის ახალ და ნამკურნალევ შემთხვევათა მაჩვენებელი 2006-2010 წლებში (საქართველოს ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი)

მდგომარეობას ამძიმებს ის ფაქტი, რომ პირველადი რეზისტენტობის დროს მიკობაქტერიების შტამები განსხვავებულ მდგრადობას ავლენენ სხვადასხვა ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტის მიმართ, რაც კიდევ უფრო ართულებს სამკურნალო პრეპარატების ეფექტურობას რეზისტენტული ტუბერკულოზის სრულყოფილი მკურნალობისთვის.

I .3. ტუბერკულოზის გამომწვევი -*Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis და მასთან მონათესავე კოლონიები წარმოიშვა რამდენიმე ათეული ათასი წლის წინ აღმოსავლეთ აფრიკაში და შემდგომში ევოლუციურად გამოეყო თავის წინაპარ სახეობას და ჩამოყალიბდა, როგორც *M. tuberculosis* კოლონია. *M. tuberculosis* -ის წინაპრები 3 მლნ წლისაა (Gutierrez et al., 2005).

მიკობაქტერიების უმრავლესობა არატუბერკულოზური ანუ ატიპური, არაპათოგენური მიკობაქტერიებია. მათი რამდენიმე სახეობა ადამიანისა და ცხოველების უჯრედშიდა პათოგენია (*M. tuberculosis,* M. *canettii M. africanum,* და *M. bovis, M. Microti). M. tuberkulosis, M. africanum* *და* *M. bovis* მიკობაქტერიები ცნობილია, როგორც „ტუბერკულოზის კომპლექსი", რომლის თითოეული წევრი პათოგენურია და იწვევს დაავადებას. *M.africanum-ის* შტამი ძირითადად დასავლეთ აფრიკაში გვხვდება. *M.bovis* ტუბერკულოზის განვითარებას იწვევს შინაურ და გარეულ მსხვილფეხა საქონელში. იშვიათად, აუდუღარი ან არაპასტერიზებული რძის მიღების შედეგად ის შეიძლება ადამიანსაც გადაეცეს. აღნიშნული სახეობა, სავარაუდოდ, *M. tuberculosis* წინაპარია. ვარაუდობენ, რომ ამ გზით პირველად ინდო-ევროპელები დაინფიცირდნენ, აქედან დაავადება დასავლეთ ევროპასა და აზიაში გადავიდა, ხოლო ჩვ.წ.აღ-მდე 1000 წლისთვის მთელს მსოფლიოში გავრცელდა.

M. Tuberculosis 1,5–6მკმ სიგრძის და 0,2–0,5მკმ სისქის მოხრილი ფორმის ბაქტერიაა, რომელიც პათოლოგიურ მასალაში გროვებს ქმნის. იგი დაცულია უნიკალური, ლიპიდებით მდიდარი უჯრედული კედლით, რომელშიც უხვადაა ცხიმოვანი მჟავები და გლიკოლიპიდები, რაც გამოშრობისა და ქიმიური აგენტების მოქმედებისგან იცავს. მსგავსი შედგენლობის მემბრანა ბაცილას საშუალებას აძლევს, ანტიმიკრობული დამცველობითი მექანიზმების მოქმედებისაგან თავი გადაირჩინოს და რეციპიენტ ორგანიზმში გამრავლდეს (Hingley-Wilson et al, 2003; Zahrt,2003; Rom & Garay, 2003; Rom & Garay, 2004). *M. tuberculosis* გრამ-რეზისტენტული აერობია და ძალიან ნელა იზრდება (მათი რიცხვის გაორმაგებას საშუალოდ 20 სთ სჭირდება). ფილტვების ბნელი, ჟანგბადით მდიდარი არე და 37°C ტემპერატურა ბაცილის გამრავლებისათვის იდეალური გარემოა. იგი სწრაფად იშლება ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით, მაგრამ მდგრადია სხვადასხვა ფიზიკური და ქიმიური აგენტებისადმი. ბაქტერია 5–6 თვის განმავლობაში ინარჩუნებს სიცო-ცხლისუნარიანობას თხევად ნახველში. ასევე, რამდენიმე თვის განმავლობაში სიცოცლისუნარიანი რჩება გამომშრალ მდგომარეობაში და ინარჩუნებს ვირულენტობას. ხელსაყრელ გარემო პირობებში მოხვედრისას ავლენს პათოგენურ აქტივობას.

M.tuberculosis, ჩვეულებრივ, აზიანებს ფილტვებს (ფილტვის ტუბერკულოზი) და სხვა ორგანოებს (ფილტვგარე ტუბერკულოზი – თავის ტვინის გარსები, ძვლები, სახსრები, თირკმლები, შარდის ბუშტი). დაავადება კონტაგიოზურია.

M.tuberculosis-ით ინფიცირებულთა 90% შემთხვევაში ბაქტერია რჩება ლატენტურ ფაზაში, მხოლოდ 10%-ში აღინიშნება დაავადების კლინიკური განვითარება. პირველადი ინფიცირების შედეგად ყალიბდება ნაწილობრივი იმუნიტეტი, თუმცა, მასიური ინფექციის ან იმუნოსუპრესიის არსებობის პირობებში იმუნიტეტი ვერ უზრუნველყოფს დაავადების პრევენციას და იგი გადადის აქტიურ ფაზაში. პირველად ტუბერკულოზურ კერაში არსებული მიკობაქტერიები იწყებენ ინტენსიურ გამრავლებას, კერა მოცულობაში მატულობს, შეიძლება შემდგომში ქსოვილი დაირღვეს და დაშლილი ქსოვილის ადგილზე ჩამოყალიბდეს ღრუ. პირველადი კერიდან მიკობაქტერიები სისხლის ნაკადის მეშვეობით შეიძლება მოხვდნენ სხვადასხვა ორგანოში, სადაც, ასევე, ვითარდება ტუბერკულოზური პროცესი (Kochar et.al., 2011).

დაავადების ღია ფორმის (მგბ+) დროს ავადმყოფი ხველის, ცემინების ან საუბრის დროს საშუალოდ 10-15 ადამიანს აინფიცირებს. ჯანმრთელი ადამიანის იმუნური სისტემა, ან ხოცავს ტუბერკულოზის ბაცილებს, ან "აკონსერვებს" წლების განმავლობაში (Kochar et.al. 2011).

ტუბერკულოზის მიმართ მღალი რისკის ქვეშ არიან დაავადებულთა ოჯახის წევრები, ღარიბი, უსახლკარო, საერთო საცხოვრებლებში მცხოვრებნი, განსაკუთრებით - პატიმრები; პარალელური დაავადებების (სიმსივნე, დიაბეტი, შიდსი) მქონენი, ექიმები და ჯანდაცვის სხვა მომსახურე პერსონალი; ასევე, ადამიანები, რომლებიც ინფექციური დაავადებებისადმი მაღალი მგრძნობელობის იმუნოგენეტიკურ ფაქტორებს ატარებენ.

დაავადების მკურნალობა საკმაოდ ხანგრძლივი და რთული პროცესია. თუ მკურნალობა უწყვეტად და, ამასთანავე, ერთდროულად რამდენიმე ანტიტუბერკულოზური პრეპარატით მიმდინარეობს, შესაძლებელია პირველადი ტუბერკულოზით დაავადებული თითქმის ყველა პაციენტის გამოჯანმრთელება. შეწყვეტილი მკურნალობა, ხშირად, ინფექციის რეციდიულ ფორმას იწვევს და ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტობის ჩამოყალიბებას

განაპირობებს, რაც არც თუ იშვიათად უკონტროლო პროცესებში გადადის და ლეტალური შედეგით სრულდება.

1.3.1. *მიკობაქტერიის რეზისტენტობის განმაპირობებელი ფაქტორები*

ანტიბიოტიკებით ტუბერკულოზის არასათანადო მკურნალობის ან მისი შეწყვეტისას მიკობაქტერიაში მომხდარი გენური მუტაციები, ხშირად, სხვადასხვა სახის მედიკამენტისადმი რეზისტენტობას იწვევს. კონკრეტული წამლის მიმართ რეზისტენტობას მეტწილად ბაქტერიაში მომხდარი სპონტანური მუტაციები განაპირობებს, რომელთა სიხშირე 10^{-6}-დან 10^{-8}-მდე მერყეობს რომელიმე ერთი წამლის მიმართ, ხოლო ერთზე მეტი წამლის მიმართ რეზისტნტობისას მუტაციათა სიხშირე 10^{12}-10^{16} მიკრობულ უჯრედს შეადგენს (Palomino et al., 2007). უტაციები, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს რეპლიკაციის დროს მომხდარი გენეტიკური სტრუქტურის ისეთი ცვლილებით, რომლის გავლენით ბაქტერიამ შეიძლება დაკარგოს ადეკვატურობა ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტის მიმართ. მიკობაქტერიის პოპულაციაში მუდმივად მიმდინარე ტრანსმისიები რეზისტენტობის ჩამოყალიბების მნიშვნელოვანი წყარო ხდება (Bartu et al., 2007).

რეზისტენტობის გამომწვევი კლასიკური მექანიზმის მიხედვით, მუტაცია ხდება მიკობაქტერიის გენის იმ ნაწილში, რომელიც აკოდირებს წამლის სამიზნე ლიგანდებს. მუტაცია ახდენს იმ ფერმენტების ინჰიბირებას, რომლებიც პასუხისმგებელია წამლის სამიზნე რეცეპტორების ჩამოყალიბებაზე. ფაქტობრივად, აღნიშნული მუტაციები ამცირებს წამლის შესაძლებლობას, იპოვოს და დაუკავშირდეს სამიზნეებს მიკობაქტერიაში.

სხვა ტიპის მუტაციების დროს კი, პირიქით, მატულობს წამლის სამიზნე ლიგანდები. ბაქტერიის ზედაპირზე ყალიბდება უფრო მეტი ლიგანდი, ვიდრე ეს წამლითაა შესაძლებელი. ზოგიერთი მედიკამენტი, მაგალითად, იზონიაზიდი (INH) და პირაზინამიდი (PZA) ბაქტერიის უჯრედში შედის, როგორც პროწამალი, რომელსაც გააქტიურებისთვის სჭირდება ბაქტერიული ფერმენტი. აქედან გამომდინარე, ნების-

მიერი მუტაცია, რომელიც თრგუნავს აღნიშნული ფერმენტის სინთეზს, თავისთავად ბლოკავს წამლის აქტივობას და საბოლოო ჯამში ყალიბდება რეზისტენტობა.

მიკობაქტერიის რეზისტენტობის მიზეზი შესაძლოა იყოს ისეთი ტიპის მუტაციებიც, რომლებიც ამცირებენ წამლის აკუმულაციას ბაქტერიის შიგნით. ეს შესაძლებელია ბაქტერიაში წამლის განვლადობის შემცირებით ან ბაქტერიიდან მისი გამოსვლის აჩქარებით. საბოლოოდ, რეზისტენტობა შეიძლება პრეპარატის ქიმიური მოდიფიცირებით და ინაქტივირებით განვითარდეს (Bastian & Portales, 2000).

პოლი- და მულტირეზისტენტობის გამომწვევი მუტაციები ხდება არა ერთ რომელიმე გენურ ლოკუსში, არამედ – რამდენიმეში ერთად.

ამჟამად ცნობილია რეზისტენტობის განმაპირობებელი მუტაციური საიტები. მაგალითად, *rpsL* (STM-სტრეპტომიცინის სამიზნე) *rpoB* (RIF-რიფამპიცინის სამიზნე) ან 16S რიბოსომულ რნმ-ში (KAN კანამიცინის, AMK ამიკაცინის და 2-დეოქსისტრეპ-ტამინ ამინოგლიკოზიდების სამიზნე) მომხდარი მუტაციები ასოცირდება რეზისტენტობის მაღალ დონესთან, ხოლო *gldB* (STM-სტრეპტომიცინის სამიზნე) *eis (*KAN კანამიცინის სამიზნე) და *inhA* (INH იზონიაზიდის სამიზნე) გენებში მომხდარი მუტაციები ასოცირდება რეზისტენტობის შედარებით დაბალ დონესთან. ზოგჯერ, ერთი წამლის მიმართ რეზისტენტობა, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს მრავალი გენის ერთობლივი გარდაქმნებით ან კიდევ პირიქით, შესაძლოა, ერთი და იგივე გენის სხვადასხვა ლოკუსში მომხდარი მრავლობითი გარდაქმნებით (Bottger, 2011).

მოლეკულურ დონეზე მუტაციების დადგენას სპეციალური ტექნიკის გამოყენებით ახდენენ. ეს მეთოდები საკმაოდ სენსიტიური, სპეციფიკური და სწრა-ფია და მისი საშუალებით შესაძლებელია ჩანაცვლებული იქნეს ბაქტერიოლოგიუ-რი ტესტირების მეთოდი. ამავდროულად, ტესტის საიმედოობას მუტაციის იდენტიფიკა-ციის სიზუსტეც განაპირობებს (Lee et al., 2000; Goh et al., 2006; Bottger, 2011).

რეზისტენტობა, შესაძლოა, იყოს ბუნებრივი ანუ პირველადი ან შეძენილი ანუ მეორადი, რაც მეტწილად პაციენტის ანამნეზით დგინდება. შეძენილ და ბუნებრივ რეზისტენტობებს შორის თანაფარდობა არათანაბარია (Bastain & Portales, 2000). რეზისტენტობის განვითარების თავიდან აცილების საუკეთესო გზა კარგად დაგეგმილი

პირველი რიგის მკურნალობაა. ასევე, მნიშვნელოვანია პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარება ტუბერკულოზისადმი მაღალი რისკის ჯგუფებში.

I .4. რეზისტენტული ტუბერკულოზის გლობალური ეპიდემიოლოგია და ეტიოლოგია

ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტობა დოკუმენტურად 1940 წლიდან დაფიქსირდა, ხოლო პრობლემის მონიტორინგი მხოლოდ 1994 წლიდან დაიწყო, როდესაც რეზისტენტობის პრობლემამ გლობალური სახე მიიღო. უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში მსოფლიოში ტუბერკულოზის ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის გაუარესება, გარკვეულწილად, წამალრეზისტენტული ფორმის გავრცელებას უკავშირდება. დაავადებამ სამხრეთ აფრიკაში იფეთქა აივ-ის ვირუსის ფონზე, რამაც მნიშვნელოვნად გაზარდა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (Zignol et al, 2011).

წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის (DR-TB) გამომწვევია *M. tuberculosis*, რომელიც მდგრადია ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ. იმისდა მიხედვით, თუ რომელი რიგის და რა ტიპის წამლების მიმართაა მიკობაქტერია რეზისტენტული, გამოყოფენ ტუბერკულოზის მონო-, პოლი- და მულტირეზისტენტულ ფორმებს.

ტუბერკულოზის სამკურნალოდ გამოიყენება I რიგის (ეთანბუტოლი (EMB/E, იზონიაზიდი (INH/ H), პირაზინამიდი (PZA/Z)) და II რიგის წამლები (ამინოგლიკოზიდები: ამიკაცინი (AMK), კანამიცინი (KM); პოლიპეპტიდები: კაპრეომიცინი, ვიომიცინი, ენვიომიცინი; ფლუოროქინოლები: ციპროფლოქსაცინი (CIP), ლევოფლოქსაცინი (MXF); თიოამიდები: ეთიონამიდი, პროთიონამიდი).

როცა მიკობაქტერია გამძლეა ორი ან მეტი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ, მაგრამ არა ერთდროულად იზონიაზიდის და რიფამპიცინის მიმართ, პოლირეზისტენტულ ტუბერკულოზად (PDR-TB) იწოდება. მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (MDR-TB) – დაავადების გამომწვევი მიკობაქტერია გამძლეა, მინიმუმ, იზონიაზიდის და რიფამპიცინის მიმართ. თუ პაციენტი რეზისტენტულია პირველი

რიგის წამლების მიმართ, მათ მკურნალობენ მეორე რიგის წამლებით, რომლებიც საკმაოდ ძვირადღირებულია, ახასიათებს გაცილებით მეტი გვერდითი ეფექტი და მოითხოვს ხანგრძლივ მკურნალობას. რეზისტენტული ტუბერკულოზის უმძიმესი ფორმაა ექსტენსიური ტუბერკულოზი (XDR-TB), რომლის გამომწვევი მიკობაქტერია გამძლეა იზონიაზიდინის და რიფამპიცინის, ფლუოროქინოლების ჯგუფის მედიკამენტების და, თუნდაც, ერთი საინექციო მედიკამენტების (კანამიცინი, ამიკაცინი, კაპრეომიცინი) მიმართ (Floyd., 2003; Smith., 2003; WHO, 2005).

მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობა შეიძლება ბუნებრივი ან შეძენილი იყოს. მუტაციები, რომლებიც იწვევს ბუნებრივ რეზისტენტობას, ოთხივე პირველი რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის მიმართ, განსაზღვრული ალბათობით ხდება არანამკურნალევ ადამიანებში H–10^{-6}; S–10^{-6}; E–10^{-6}; R–10^{-8}. ხოლო ორი დამოუკიდებელი მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტობის განვითარების ალბათობა, მაგალითად, H+R შემთხვევაში შეადგენს 10^{-6} X 10^{-8}=10^{-14}. იმის გამო, რომ ბაქტერიების რაოდენობა, მძიმე კავერნოზული ფორმის დროსაც კი იშვიათად აღწევს 10^{-14} მულტირეზისტენტული ბაქტერიის სპონტანური ევოლუცია ძალიან იშვიათია. შეძენილი (მეორადი) რეზისტენტობა ვითარდება ტუბერკულოზის მკურნალობისას, როცა მკურნალობის ზემოქმედებით ხდება ბაქტერიების მუტანტური ფორმების სელექცია (Long, 2000). რეზისტენტობის ხშირი მიზეზია მკურნალობაზე პაციენტის ცუდი დამყოლობა ან არასრულფასოვანი რეჟიმი (გაიდლაინი, 2007).

მულტირეზისტენტობა სერიოზული პრობლემაა აღმოსავლეთ ევროპის, აზიისა და აფრიკის ქვეყნებისთვის. WHO-ს მონაცემებით, რეზისტენტული ტუბერკულოზით 2008 წელს გარდაიცვალა 150 000 ადამიანი. 2010 წლისთვის მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის 650 000 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა (WHO 2011/2012).

ვარაუდებენ, რომ მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით გამოწვეული ლეტალობის მაჩვენებელი გაცილებით მაღალია, ვიდრე ეს ოფიციალურად არის ცნობილი. სტატისტიკური მონაცემების სიზუსტეს ეჭვქვეშ აყენებს ის ფაქტი, რომ ტუბერკულოზური პაციენტების ძალიან დიდ ნაწილს არა აქვს დიაგნოზის სწორად

დასმის შესაძლებლობა თანამედროვე სადიაგნოსტიკო ლაბორატორიების არარსებობის ან არასაკმარისობის გამო (Bastain & Portales, 2000; Zignol et al, 2011).

რეზისტენტული ტუბერკულოზის პრობლემა მწვავედ დგას საქართველოშიც. ქვეყანაში მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის მაჩვენებელმა 1995-1996 წლებში ახალ შემთხვევათა 23-25%-ს მიაღწია, ხოლო ნამკურნალევ შემთხვევებში – 39%-ს. 2003 წლის მონაცემებით, ახალ შემთხვევათა 15%-ში და ნამკურნალევი შემთხვევების 23%-ში დაფიქსირდა დაავადების მულტირეზისტენტული ფორმა (Zalesky et, al., 1999). 2005 წელს ყოველ 100 000 მოსახლეზე დაფიქსირდა ტუბერკულოზის 94 შემთხვევა, სადაც ახალი შემთხვევების 6.8% და წარსულში ნამკურნალევი შემთხვევების 27.4% მულტირეზისტენტულ ტუბერკულოზზე მოდიოდა (გაიდლაინი, 2007). 2009 წელს მულტირეზისტენტული ფორმამ ტუბერკულოზის პრევალენტობის საერთო მაჩვენებლის 28,1% შეადგინა, რომლის 10,5% პირველად რეზისტენტობაზე მოდის, 53,1% კი – ნამკურნალევ შემთხვევებზე (Mdivani et al.,2009).

რეზისტენტული შტამების ფართოდ გავრცელების საშიშროება მსოფლიოში მოითხოვს ტუბერკულოზის დამატებითი კონტროლის მექანიზმების ამოქმედებას, დიაგნოსტირების ახალი მეთოდების შექმნას და დანერგვას, არსებული ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების გაუმჯობესებას (Palomino et al., 2007).

1.5. მულტიფაქტორული დაავადებები და პოპულაციების გენეტიკური პოლიმორფიზმი

ევოლუციური განვითარების პროცესში ადამიანთა პოპულაციები სხვადასხვა ფაქტორის ზემოქმედების ქვეშ, გარკვეულწილად, „გენეტიკურად ერთმანეთს ემიჯნებოდნენ“ და იძენდნენ ინდივიდუალობას. ამავდროულად, მათ შორის მუდმივად მიმდინარეობდა გენების გაცვლა, რაც თავის მხრივ, საერთო გენეტიკური ნიშნების ჩამოყალიბებას უწყობდა ხელს. ადამიანი, როგორც ბიოლოგიური სახეობა, იმდენად

ახალგაზრდაა, რომ არც ერთ მის პოპულაციას არ გააჩნია დროის ისეთი მარაგი, რაც მათ სრულ იზოლაციას უზრუნველყოფდა (Степанов, 2010).

ეთნიკური პოპულაციების გენოფონდი მასში შემავალი გენების დონეზე ინახავს ინფორმაციას ყველა იმ მნიშვნელოვანი პროცესის შესახებ, რომლებიც ეთნოსმა ისტორიული განვითარების პროცესში გადაიტანა (Cavalli-Sforza., 1998). პოპულაციის გენოფონდში გენების და მათი ალელების მრავალფეროვნება პოპულაციურ პოლიმორფიზმს ქმნის. პოლიმორფული ვარიაციების (გენო- თუ ფენოტიპური) წონასწორობა, რომელიც ჩამოყალიბდა გენთა ნაკადებისა და ბუნებრივი გადარჩევის მოქმედებით, ინდივიდუალობას სძენს ყოველ პოპულაციას.

პოპულაციათა პოლიმორფიზმის ინდივიდუალობა ხშირად დაავადებათა მიმართ განსხვავებულ მგრძნობელობაში ვლინდება (Conrad et al., 2010). არსებობს პოპულაციები, რომლებიც მეტად ექვემდებარებიან რომელიმე კონკრეტულ დაავადებას, მაშინ, როცა სხვები მის მიმართ მდგრადობით გამოირჩევიან. ეს ფაქტი განსაკუთრებით კარგად ჩანს მულტიფაქტორულ დაავადებებთან მიმართებაში (დიასამიძე, 2008; Conrad et al., 2010). დაავადებათა მიმართ პოპულაციების განსხვავებული მგრძნობელობა ზოგჯერ პოპულაციათა ლოკალური ადაპტაციებითაც აიხსნება (Cheboksari et al., 2006).

ცნობილია, რომ ხშირად დაავადებისადმი მდგრადობა თუ სენსიბილობა დამოკიდებულია გენომში არა ერთი რომელიმე კონკრეტული გენის არსებობაზე, არამედ - რამდენიმეზე ერთად. დაავადებათა მრავალი ფაქტორით განპირობებულობის გამო, მათ მიმართ მემკვიდრული მიდრეკილება მაღალი ვარიაბელობით ხასიათდება და იგი პირდაპირ კავშირშია პოპულაციური პოლიმორფიზმის სიძლიერესთან (Степанов, 2010). მფდ-სადმი პოპულაციათა განსხვავებული მიდრეკილება ნაჩვენებია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების (Voevoda et al., 2006; Wassel et al.,2009), დიაბეტის (Karter et al., 2002), ზოგიერთი ტიპის სიმსივნის (Shibata et al., 1997), გლაუკომის (Tielsch et al.,1991), ნეფროპათიების (Tarver-Carr et al., 2002) და მრავალი სხვა დაავადების მიმართ.

თითქმის საუკუნეა, რაც აღიარებულია, რომ ტუბერკულოზის მიმართ მგრძნობელობა განსხვავებულია, როგორც რასების, ასევე პოპულაციების დონეზე

(Millar, 1908). მეცნიერები მიიჩნევენ, რომ პოპულაციის მდგრადობა ტუბერკულოზის მიმართ განისაზღვრება პოპულაციის „კლინიკური“ ისტორიით (Stead., 1992). ზოგადად, მსოფლიოს შავკანიანი პოპულაცია ტუბერკულოზისადმი მაღალი მგრძნობელობით გამოირჩევა, ვიდრე ევროპელები, რაც შესაძლოა, აიხსნას იმით, რომ ევროპის რეგიონისთვის ტუბერკულოზი ენდემურია და ბევრად დიდი ხნის ისტორია აქვს, როგორც გადამრჩევ ევოლუციურ ფაქტორს (Dubos & Dubos, 1952), ხოლო შავკანიან მოსახლეობაში დაავადების (განსაკუთრებით დაავადების მძიმე ფორმების) მაღალი სიხშირე ტუბერკულოზის მიმართ აღნიშნული რასის მაღალ მგრძნობელობაზე მიუთითებს (Bellamy et al.,1998). სამედიცინო სფეროს წარმომადგენლების აზრით, ტუბერკულოზის მიმართ რასობრივი განსხვავებები გარემო ფაქტორებით განისაზღვრება, მაგრამ მრავალი ფაქტი ადასტურებს დაავადებისადმი გენეტიკურ წინასწარგანპირობებულობასაც. სტიდისა და მისი თანამშრომლების (Stead et al., 1990) მიერ დაფიქსირდა, რომ საერთო საცხოვრებლის 25000 ტუბერკულინ-უარყოფით მობინადრეს შორის შავკანიანები ორჯერ მეტი სიხშირით დაინფიცირდნენ ტუბერკულოზით, ვიდრე თეთრკანიანები, რომლებიც იგივე გარემოში ცხოვრობდნენ. აღნიშნული ფაქტი აშკარად მეტყველებს, რომ ტუბერ-კულოზისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობაზე გენეტიკურ ფაქტორებს გარკვეული როლი აკისრიათ.

დაავადებათა მიმართ პოპულაციების განსხვავებული მგრძნობელობა (მიდრეკილება თუ მდგრადობა) გარკვეულწილად ალელთა გარემოცვაზეც არის დამოკიდებული. აქედან გამომდინარე, დაავადებების მიმართ პოპულაციის მემკვიდრულ წინასწარგანპირობებულობას პოპულაციის მთლიანი გენეტიკური სტრუქტურა განსაზღვრავს (Cavalli-Sforza, 1998; Степанов, 2010).

ეთნო-გენეტიკური დივერგენციის და მრავალფეროვნების მსგავსება- განსხვავების შესწავლა ეთნიკურ ჯგუფებში და პოპულაციებში 1950 წლიდან დაიწყო ცილოვანი მარკერების გამოყენებით (Cavalli-Sforza, 1971; Mourant et al., 1976). მოგვიანებით ამ მიზნით გენეტიკური მარკერების გამოყენება დაიწყეს. დაგროვილი ფაქტობრივი მასალის საფუძველზე ეთნოგენეტიკა ცალკე მიმართულებად ჩამოყალიბდა (Underhill et al., 2000). უკანასკნელ წლებში კი პოპულაციების ვარიაბელობის შესწავლა და

დაავადებებთან მათი ასოციაციური კავშირების გამოვლენა დნმ-ის ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილებების პოლიმორფიზმის (SNP) დონეზე ხდება. თანამედროვე ტექნიკა, ასევე, საშუალებას იძლევა გენომის სექვენირების საფუძველზე GWAS-მეთოდით შესწავლილ იქნეს მთელი პოპულაციის გენოფონდი (Novembre et al., 2008; Auton et al., 2009).

ადამიანის პოპულაციებს შორის გენეტიკური განსხვავება გენეტიკური ვარიაბელობის მხოლოდ 10-15%-ს შეადგენს. მისი შესწავლა პერსონალიზებულ მედიცინაში მონოგენური დაავადებების დიაგნოსტირების საუკეთესო საშუალებაა, ხოლო მფდ-სას საშუალებას იძლევა, გამოვლენილი იქნეს დაავადებისადმი წინასწარგანპირობებულობის ფაქტორები. უკანასკნელი დაავადების წინასწარი პროგნოზირების და ეფექტური თერაპიის საშუალებას იძლევა (Степанов, 2010).

უდავოა, რომ ეთნიკური ფაქტორი უნდა იქნეს გათვალისწინებული სამედიცინო კვლევებში, განსაკუთრებით კი პერსონალიზებულ მედიცინაში (Genet. Hum. Race, 2004). მკვლევარები, რომლებიც მუშაობენ პერსონალურ გენომიკაში, სერიოზულ ყურადღებას უთმობენ პოპულაციურ ასპექტებს. მონაცემთა შეგროვების და დამუშავებისას მონაცემების ინტერპრეტაციას ინდივიდუალურ ან პოპულაციურ დონეზე ახდენენ (Khoury et al., 2009).

ისევე, როგორც ყოველ პოპულაციას აქვს თავისი გენოფონდი, ყოველ ინდივიდს გააჩნია თავისი ინდივიდუალური გენოტიპი. გენომში არსებული თითოეული გენი პასუხისმგებელია ორგანიზმის განსაზღვრულ ნიშან–თვისებაზე, მათ შორის დაავადებების მიმართ ორგანიზმის მგრძნობელობაზე. გეოგრაფიული რეგიონი, ეთნიკური ჯგუფი და პოპულაცია მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ინდივიდის აღნიშნულ მახასიათებლებს (Cavalli-Sforza, 1998). ცნობილია, რომ ბევრი ინფექციური პათოგენის გამოვლენის ხარისხზე იმუნოგენეტიკური ლოკუსები ახდენს გავლენას.

მიკობაქტერიის აქტივაციას და ტუბერკულოზის კლინიკურ განვითარებას იწვევს ორგანიზმის იმუნური სისტემის დაქვეითება, რომელიც განპირობებულია როგორც გარემო (Holmes et al.,1998; Davies,1999; Schwenk & Macallan. 2000), ისე გენეტიკური (გენები, ალელები, ჰაპლოტიპები) ფაქტორებით, რაც ტყუპების შესწავლის კლასიკური

მეთოდებით გამოვლინდა. ჯერ კიდევ გასულ საუკუნეში ჩატარებული კვლევებით მონოზიგოტურ ტყუპებში დაავადებისადმი მაღალი კონკორდანტობა დაფიქსირდა დიზიგოტურებთან შედარებით, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ეთნიკური ჯგუფების შიგნით (ინდივიდების დონეზე) გენეტიკური ფაქტორები გავლენას ახდენს ტუბერკულოზისადმი წინასწარგანპირობებულობაზე (Comstock, 1978).

დაავადებათა მიმართ ორგანიზმის მიდრეკილება ან მდგრადობა ხშირ შემთხვევაში ფენოტიპურ ნიშნებითანაა დაკავშირებული. ერთ-ერთ ასეთ ფენოტიპურ ნიშანს წარმოადგენს ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები, რომლებიც განლაგებულია ერითროციტების მემბრანაზე და განსაზღვრავენ პიროვნების ინდივიდუალობას და ხშირად დაავადებებისადმი ასოციაციას ავლენენ (Tamaria et al, 2010).

I.5.1 ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები და მათი ასოციაციური კავშირები სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიებთან და ტუბერკულოზთან

ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენები და მათ მიერ განსაზღვრული სისხლის ჯგუფები გენეტიკურად მყარად დეტერმინირებულ ფენოტიპურ ნიშანს წარმოადგენს (Донсков, 2001). მრავალი მეცნიერული კვლევა ადასტურებს, რომ არსებობს კორელაციური კავშირები სხვადასხვა ტიპის ინფექციურ თუ არაინფექციურ დაავადებასა და ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებს და, შესაბამისად, სისხლის ფენოტიპურ ჯგუფებს შორის. დღეს უკვე ცნობილია, თუ რომელი დაავადებისკენ არიან მიდრეკილნი სისხლის პირველი ჯგუფის ადამიანები მეორესთან შედარებით და ა.შ.

AB0 სისტემის ანტიგენები, მათი გავრცელება და ასოციაცია დაავადებებთან. ABO სისტემა ხასიათდება ერითროციტის ზედაპირზე სამი ძირითადი ანტიგენის - A, B, H და პლაზმაში - ბუნებრივი ჯგუფსპეციფიკური გლიკოპროტეინული ანტი -A და ანტი - B ანტისხეულების არსებობით (Ogasawara et al., 1996). ისინი ერითროციტების გარდა, აღმოჩენილია აგრეთვე სეკრეტებში და ადამიანის ქსოვილთა უმრავლესობაში

(Головачев, 1983). ABH ანტიგენები ნაპოვნია, ასევე, სისხლში ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების მემბრანის ზედაპირზე (Досse, 1959). AB0 სისტემის გენური ლოკუსი მოთავსებულია მე-9 ქრომოსომაში -9 q 34.1-q34.2. H გენური ლოკუსი, რომელიც H ნივთიერების სინთეზს აკონტროლებს, მოთავსებულია 19 q13.3. იგი AB0-სგან დამოუკიდებელ ანტიგენურ სისტემას წარმოადგენს (Reguigne-Arnould et al., 1995; Schenkel-Brunner, 2000).

სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების სიხშირე არათანაბარია მსოფლიოს პოპულაციებში, რაც დამოკიდებულია 0, A და B ალელების განაწილებაზე. ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების გავრცელების ვარიაბელობა გამოწვეულია წლების წინ პოპულაციების მიგრაციებითა და მათი შერევით. ასევე, პოპულაციების კლინიკური ისტორიით (გადატანილი დაავადებები), რეპროდუქციული თავისებურებით და წეს-ჩვეულებით, გეოგრაფიული არეალით, გენეტიკური თავისებურებით და ა.შ. მოგვიანებით პოპულაციებში მოხდა მათი დაბალანსება და დაფიქსირება, როგორც პოპულაციისთვის დამახასიათებელი მყარი გენეტიკური ნიშანი (Nasidze, 1995; Kucher at al., 2000; Михайлова с соавт., 2002; Varsahr at al., 2003; Schmidt & Scheil, 2003).

მსოფლიოში ყველაზე მაღალი სიხშირით (63%) O ფენოტიპური ჯგუფია გავრცელებული. ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკის მკვიდრ პოპულაციაში მისი გავრცელება თითქმის 100%-ია. ასევე, მაღალია მისი სიხშირე ავსტრალიელ აბორიგენებში და დასავლეთ ევროპაში. ყველაზე დაბალი სიხშირით აღნიშნული ფენოტიპური ფგუფი აღმოსავლეთ ევროპასა და ცენტრალურ აზიაშია წარმოდგენილი (Garratty et al., 2004; Daniels et al, 2004; Dean 2005).

A ალელი შედარებით უფრო ფართოდაა გავრცელებული (21%) მსოფლიოს მოსახლეობაში, ვიდრე B. მისი ყველაზე მაღალი კონცენტრაცია მონტანას შავკანიან ინდიელებში (80%), ავსტრალიელ აბორიგენებში (40-53%) და ჩრდილო სკანდინავიის ქვეყნებში (ლაპლანდია, საამის ქყვეყნები) (50-90%) ფიქსირდება. აღნიშნული ალელი თითქმის არ გვხვდება ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკის ინდიელებში (Dean, 2005).

B(III) ფენოტიპური ჯგუფი შედარებით იშვიათი გავრცელებით ხასიათდება. B ალელს მსოფლიო მოსახლეობის მხოლოდ 16% ატარებს. შედარებით მაღალი

სიხშირით ფიქსირდება იგი ცენტრალურ აზიასა და აფრიკაში. ძალიან დაბალია მისი გავრცელების სიხშირე ამერიკისა და ავსტრალიის აბორიგენულ მოსახლეობაში (Garratty et al., 2004; Dean, 2005).

AB იშვიათი ფენოტიპური ჯგუფია. მაქსიმალური სიხშირით (10%) იგი ჩინელებში და კორეელებში გვხვდება (Dean, 2005).

ევროპელებში ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფები შემდეგი თანაფარდობით ნაწილდება: O-44%; A_1-33%, A_2-10%; B-9%; A_1B,-3%, A_2B-1% (Dean, 2005).

საქართველოში ABO სისტემის ფენოტიპების გავრცელებით პირველ ადგილზეა სისხლის O ფენოტიპური ჯგუფი, მეორე ადგილს იკავებს A ფენოტიპური ჯგუფი, მესამეს B, ხოლო ყველაზე დაბალი სიხშირით AB ჯგუფი ფიქსირდება (Арчвадзе, 1978). უკანასკნელი მონაცემებით, აჭარის რეგიონში ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელება შემდეგ სურათს იძლევა: O ფენოტიპური ჯგუფი 47,6±3%; A _ 36±5,1%; B – 11,4±3,5%; AB _ 4,2±2% (Nagervadze et al., 2010). აღნიშნული სისტემის ალელებიდან ყველაზე მაღალი (0,68) სიხშირით O ალელია წარმოდგენილი. რაც შეეხება A ალელს, მისი სიხშირე 0,23-ს, ხოლო B ალელის - 0,09-ს უტოლდება (Nagervadze et al, 2010).

რამდენადაც, ყველა ალოანტიგენი შესაბამისი გენის სეროლოგიურ პროდუქტს წარმოადგენს და მეტ-ნაკლებად ჩართულია ორგანიზმის იმუნურ შესაძ-ლებლობებში, ამდენად, საკმაოდ ზუსტად შეიძლება კორელაციური კავშირის შესწავლა ანტიგენურ შემადგენლობასა და სხვადასხვა სახის პათოლოგიას შორის.

დღეს თითქმის სრულყოფილადაა შესწავლილი ABO სისტემის სისხლის ჯგუფური ანტიგენების კლინიკური მნიშვნელობა და მათი როლი ტრანსფუზი-ოლოგიაში, მაგრამ აღნიშნული სისტემის დაავადებებთან ასოციაციური კავშირების შესწავლა, ჯერ კიდევ, მეცნიერული კვლევების ინტერესის სფეროდ რჩება.

სისხლის ჯგუფებსა და სხვადასხვა სახის პათოლოგიებს შორის ასოციაციური კავშირების შესახებ ლიტერატურაში მონაცემები მრავლად მოიპოვება, რომელიც ხშირად პოპულაციების თავისებურებებზე აისახება. ინფექციური დაავადებები ყოველთვის მნიშვნელოვან როლს თამაშობდა პოპულაციების გენეტიკური სტრუქტურის ცვლილებაში. ცნობილია, რომ პოპულა-ციებში AB0 სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშირე პირდაპირ კავშირშია

აღნიშნული პოპულაციის კლინიკურ წარსულთან, კერძოდ, ისეთ ეპიდემიურ, ინფექციურ დაავადებებთან, როგორიცაა: შავი ჭირი, ქოლერა, ყვავილი, მალარია. იმ რეგიონებში, სადაც გასულ საუკუნეში აღნიშნული ეპიდემიები მძვინვარებდა, გამოიკვეთა AB0 სისტემის p ალელის სიხშირის კლება, ხოლო q ალელის სიხშირის ზრდა. სწორედ, დაავადებების კერებთან ალელთა სიხშირის დამოკიდებულებით აიხსნება 0(I) და B(III) ჯგუფის წარმომადგენლების სიმცირე მონგოლოიდურ პოპულაციებში, ხოლო A(II)-ჯგუფის – ევროპოიდულ პოპულაციებში და ა. შ. (Salmon, 1979; Прокоп и Геллер., 1991).

გასული საუკუნის 90-იან წლებში განხორციელებული მეცნიერული კვლევებით დადგენილი იქნა, რომ მნიშვნელოვანი ასოციაციები არსებობს AB0 ფენოტიპურ ჯგუფებსა და ამა თუ იმ სახის პათოლოგიას შორის (Markovic et al., 1991; Nazaretian et al., 1993; Albarus et al., 1997; Vojvodic, 2000). ზოგჯერ ABO სისტემის ფენოტიპებსა და დაავადებებს შორის იმდენად მყარი კორელაცია იკვეთება, რომ ხშირად ამა თუ იმ ფენოტიპური ჯგუფის მატარებლობა რომელიმე კონკრეტული დაავადების მიმართ მიდრეკილებას განსაზღვრავს.

ABO სისტემის ანტიგენები კორელაციაშია კუჭის წყლულოვან და სიმსივნურ დაავადებებთან (Dean, 2005). ამას ადასტურებს გასული საუკუნის მეცნიერული კვლევებიც, რომლის თანახმად, კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვან და სიმსივნურ დაავადებებთან სისხლის 0(I) ჯგუფი ასოცირდება (Туманова & Томилина, 1969; Косяков, 1974), ხოლო A(II) ფენოტიპი ხშირად პრევალირებს კუჭისა და სარძევე ჯირკვლის კიბოს, მიოკარდის ინფარქტის დროს (Прокоп с соавт., 1991; Мороков с соавт., 2002). A(II) ჯგუფის მატარებელი ინდივიდები ხშირად ექვემდებარებიან ვირუსულ რესპირატორულ და გულის იშემიურ დაავადებებს. ასევე, მათში უფრო ხშირია მაგისტრალური გზების ათეროსკლეროზი, ვიდრე 0(I) და B(III) ჯგუფის მატარებლებში (Nazaretian et al., 1993; Кузнецов с соавт., 2000).

გულის იშემიური დაავადების განვითარების მაღალი სიხშირე A(II) ჯგუფის მატარებლებში დაკავშირებულია ანტიჰემოფილური გლობულინის აქტიურ სინთეზთან. ითვლება, რომ ეს უკანასკნელი აღნიშნული პათოლოგიის განვითარებაში უდიდეს როლს თამაშობს და განაპირობებს თრომბოზის მიმართ

ორგანიზმის მიდრეკილებას (Шабалин с соавт., 1988). დაფიქსირებული იქნა აგრეთვე, რომ A(II) სისხლის ჯგუფის მქონე ბავშვები ხასიათდებიან პნევმონიის მწვავე მიმდინარეობით (Моисеев, 1987). ასევე, ვირუსული ჰეპატიტით ხშირად ავადდებიან A ჯგუფის სისხლის მატარებლები (Kiango et al., 1982). A(II) ჯგუფის ადამიანებში სუსტად პროდუცირდება ინტერფერონები. სწორედ, ამით შეიძლება აიხსნას ამ ჯგუფის მატარებლების საკმაოდ მაღალი მიდრეკილება ინფექციური დაავადებების მიმართ (Донсков, 1987).

საჰას (Saha, 1985) მონაცემებით, ასოციაციური კავშირი იქნა ნაპოვნი ABO სისტემას და კეთრს შორის. კერძოდ, აღნიშნული სენით ავადდებიან A და O ჯგუფის მქონე ინდივიდები. A ჯგუფის მატარებლები რეზისტენტულები აღმოჩნდნენ ციების მიმართ (Gupta & Chowdhuri, 1980). ამერიკელებში O ჯგუფის მაღალ პრევალენტობას სიფილისის მიმართ აღნიშნული ჯგუფის მატარებელ ინდივიდთა მაღალი მდგრადობით ხსნიან (Morrison, 1966).

არსებობს მონაცემები, რომლებიც A(II) და B(III) ჯგუფის მაღალ სიხშირეს ადასტურებენ თრომბოფლებიტით დაავადებულ ქალებში. მაგრამ აღნიშნული ჯგუფების მატარებლები გაცილებით რეზისტენტულები აღმოჩნდნენ ქოლერის მიმართ, ვიდრე O(I) ჯგუფის სისხლის მქონე ინდივიდები. დადგენილი იქნა მაგისტრალური სისხლძარღვების ათეროსკლეროზის უარყოფითი ასოციაცია 0(I) ფენოტიპის მატარებელ მამაკაცებში. 0(I) ჯგუფის მატარებლობა, შესაძლოა, ჩაითვალოს "დამცველობით" ფაქტორად, რადგანაც მათში შემცირებულია ზოგიერთი სახის სისხლძარღვის პათოლოგიის განვითარების რისკი (Кузнецов с соавт., 2000).

ზოგადად, ადამიანების უმრავლესობა, რომელთა ერითროციტების ზედაპირზე არ გვხვდება ABO სისიტემის ანტიგენები, დაავადებათა მიმართ მდგრადობით გამოირჩევიან. ამის დასტურად, შესაძლოა, გამოყენებული იქნეს O(I) ჯგუფის გავრცელების მაღალი სიხშირე მსოფლიოს მოსახლეობაში.

პენსილვანიის უნივერსიტეტის მეცნიერების მიერ ჩატარებული კვლევების თანახმად, გენები, რომლებიც პასუხისმგებელია O(I) ჯგუფის ჩამოყალიბებაზე, ორგანიზმს იცავენ გულის შეტევისგან. ამავე დროს, სხვა კვლევებმა აჩვენა O(I) ჯგუფის პაციენტებში მაღალია სისხლდენის რისკი და სისხლის გადასხმის აუცილებლობა,

გულზე ქირურგიული ჩარევის შემდეგ. ჰარვარდის უნივერსიტეტის მკვლევარები ასკვნიან, რომ სისხლის აღნიშნული ჯგუფის მატარებლები მიდრეკილნი არიან გულის დაავადებებისკენ (Hope, 2012).

კორელაციური კავშირი იქნა დადგენილი სისხლის ჯგუფებსა და მწვავე დიზენტერიას შორის. მაქსიმალური კოეფიციენტები B(III) და 0(I) ჯგუფის მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა, ხოლო მინიმალური – A(II) ჯგუფის მატარებელ პირებში (Земсков, 1994). სკლეროზით დაავადებულთა 22,22% აღმოჩნდა B(III) ჯგუფის ფენოტიპის მატარებლები, მაშინ, როცა საკონტროლო ჯგუფში მისი გავრცელების სიხშირე 11.10%-ის ტოლია (Markovic et al., 1991).

ABO სისტემის სისხლის 0(I), A(II) და B(III) ჯგუფის მატარებლებში არსებობს განსხვავებული იმუნური პასუხი. კერძოდ, სინთეზირებული ჯგუფსპეციფიკური, ბუნებრივი ანტისხეულები IgG და IgM კლასის იმუნოგლობულინებია. ამასთან, ცნობილია, რომ A(II) და B(III) ჯგუფის მატარებლები უპირატესად ასინთეზებენ IgM კლასის ანტისხეულებს, მაშინ, როცა 0(I) ჯგუფის მატარებლებში IgM-სთან ერთად დამატებით სინთეზდება მაღალავიდური IgG (ანტი-A ან ანტი-B). ისინი აქტიურები არიან 37°C-ზე და ფლობენ გამოხატულ ჰემოლიზურ თვისებას. ამ მიზეზის გამო AB0 სისტემის მიხედვით განსხვავებული ფენოტიპების მატარებლები ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული A- და B- სუბსტანციების ელიმინაციის არაერთგვაროვან უნარს ფლობენ (Issitt, 1985; Dean, 2005). გამოვლენილი იქნა ასოციაცია ABO სისტემას და სიმსივნით, სიფილისით, დიაბეტით, ციროზით, გრიპით, პნევმონიით, ბრონქიტით და ასთმით გამოწვეულ სიკვილიანობას შორის (Masse et all, 1979).

სასუნთქი სისტემის დაავადებებიდან ცნობილია, რომ ბრონქული ასთმით და მწვავე პნევმონიით დაავადებულ პირებში O(I) ჯგუფის მაღალი სიხშირე ვლინდება (Джавишеишвили и Ксенофонтов, 1981).

ABO სისტემის ანტიგენების კორელაცია ფილტვის ტუბერკულოზთან._სხვადასხვა პოპულაციაში ტუბერკულოზსა და ABO სისტემის ანტიგენებს შორის ასოციაციური კავშირების გამოსავლენად ჩატარებულ კვლევებში ალტერნატიული დასკვნები ფიქსირდება. რიგი მეცნიერებისა ადასტურებს, რომ არ არსებობს მნიშვნელოვანი ასოციაცია აღნიშნული სისტემის ანტიგენებს და ფილტვის ტუბერკულოზს შორის

(Saha, 1965; Saha & Banerjee, 1968; Reddy & Usha, 1990; Seth & Chahal, 2003; Ukaejiofo & Nubila, 2006.), მაშინ, როცა, სხვები აღნიშნულ ფაქტს უარყოფენ (Kothare, 1959; Shenoy & Daftary, 1962; Navani & Narang, 1962; Nath et al., 1963; Sidhu et al., 1974; Mourant et al., 1976; Ramachandraiah et al., 1984; Bhasin, 1994).

რიგი მეცნიერების მონაცემებით, ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში მაქსიმალური სიხშირით დაფიქსირდა 0 (I) და შემდგომ B (III) ფენოტიპური ჯგუფები, ხოლო მინიმალური სიხშირით A(II) ჯგუფი (Rao, 1994; Platonova, 1999). ტიაგისა და მისი თანამშრომლების მიერ ტუბერკულოზით დაავადებულ მგბ+ პაციენტებში, B (III) ფენოტიპური ჯგუფი მაქსიმალური სიხშირით გამოვლინდა, ხოლო შემდგომ ადგილზე 0 (I) ფენოტიპური ჯგუფი – დონორულ პოპულაციასთან შედარებით (Tyagi et al., 2010).

ნაუმოვისა და თანამშრომლების (Naumov et al.,1993) მიერ დადგენილია, რომ ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში საკონტროლო დონორულ ჯგუფთან შედარებით, 0(I) ჯგუფი მაღალი სიხშირით ვლინდება. A(II) ჯგუფის მქონე პირებში კი დაავადება დაბალი სიხშირითაა წარმოდგენილი და მათ ყველაზე ნაკლებად აღენიშნებოდათ პოსტოპერაციული გართულებები.

ვისკუმის (Viskum, 1975) კვლევის შედეგად ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში დაფიქსირდა O და AB ჯგუფის გამოვლენის მაღალი სიხშირე. ამავე ავტორის მიერ შენიშნული იქნა O ჯგუფის მატარებელ დაავადებულთა სიკვდილიანობის მაღალი რიცხვი, მაშინ, როცა ამ მხრივ დაბალი მაჩვენებელია შენიშნული A ჯგუფის მატარებლებში.

ABO სისტემის ანტიგენების ასოციაციური კავშირები შესწავლილი იქნა დაავადების ფორმებშიც. მკვლევართა მიერ დაფიქსირებულია ტუბერკულოზის მსუბუქი ფორმა და მკურნალობის შედეგიანობა 0 (I) და A (II) ჯგუფის მატარებ-ლებისათვის, მაშინ, როცა B (III) ჯგუფის მატარებლებში მკურნალობის კურსი ხშირად უშედეგოა (Volkova et al., 1991; Platonova, 1999).

ტუბერკულოზთან სისხლის ჯგუფური ანტიგენების და ალელების ასოციაციურ კავშირს ადასტურებს სინგაპურის ჩინურ პოპულაციაში (Saha, 1965), იაპონელებში (Hirano, 1972), ესკიმოსებში (Overfield & Klauber, 1980) ჩატარებული კვლევები, რომლებმაც გამოავლინა ტუბერკულოზის მნიშვნელოვანი ასოციაცია B ანტიგენთან

და, შესაბამისად, B და AB ფენოტიპურ ჯგუფებთან. B ანტიგენთან ასოციაციური კავშირები გამოვლინდა ინდოელებში, სადაც, ასევე, ტუბერკულოზით დაავადებულებში მნიშვნელოვანი სიხშირით A(II) ფენოტიპიც დაფიქსირდა (Jain, 1970; Saha, 1985; Seth & Chahal, 2003; Saha & Banerjee, 2003). ასევე, უნდა აღინიშნოს, რომ რაოს და თანამშრომლების (Rao et al., 2012) მონაცემებით, ინდოეთის ტერიტორიაზე მცხოვრებ ანდრას რეგიონის ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში დაფიქსირდა სისხლის B(III) და AB(IV) ფენოტიპური ჯგუფები, ხოლო თამარიას (Thamaria, 2010) მონაცემებით, ინდურ პოპულაციაში დაფიქსირებული იქნა ალტერნატიული, დაავადების 0(I) ჯგუფთან ასოციაციური კავშირი.

ეთნიკურ ჯგუფებში ერითროციტურ ანტიგენებთან განსხვავებული ასოციაციური კავშირების გამოვლენა, შესაძლოა, დაკავშირებული იყოს ეთნიკურ ჯგუფებში მათი განაწილების სხვადასხვა სიხშირესა და დაავადების მულტიფაქტორულ ბუნებაზე.

Rh-Hr სისხლის ჯგუფების გავრცელება და მისი ასოცირება დაავადებებთან. რეზუს სისტემა ადამიანის ერთ-ერთი ყველაზე პოლიმორფული და კომპლექსური იმუნოგენეტიკური სისტემაა და მოიცავს 49 დამოუკიდებელ ანტიგენს. ანტიგენების პოლიმორფულობა სეროლოგიურად სისხლის მრავალ ფენოტიპურ ჯგუფს იძლევა. კლინიკური თვალსაზრისით ყველაზე მნიშვნელოვანია D, C, E, c, e ანტიგენები (Avent & Reid., 2000).

Rh ფაქტორი განპირობებულია ორი, ერთმანეთთან ჭდომილი RHD და RHCE გენებით, რომლებიც მოთავსებულია 1 p36.1 – p34-3-ში. RHD ლოკუსით კონტროლდება D ანტიგენის პროდუქცია, RHCE ლოკუსი კი განაპირობებს C ან c და E ან e ანტიგენების სინთეზს (Оловникова, 2001).

Rh სისტემის ანტიგენები მაღალი იმუნოგენური თვისებებით ხასიათდებიან. განსაკუთრებული იმუნოგენური აქტივობით D ანტიგენი გამოირჩევა, რომელიც 30-ზე მეტ ეპიტოპს შეიცავს და ხშირად იწვევს ალოსენსიბილიზაციას D უარყოფით პირებში (Avent & Reid, 2000).

RHCE და RHD გენებით კოდირებული ჰაპლოტიპებიდან (გენური კომპლექსი) ყველაზე მაღალი სიხშირით 8 ჰაპლოტიპია წარმოდგენილი: CDE (Rz), Cde (R1), cDE (R2), cDe (Ro), cde (r), Cde (R’), cdE (R’’), CdE (R^y). გამოყოფილია აღნიშნული სისტემის

18 ფენოტიპური ჯგუფი: CDE, CDEe, Cde, CcDE, CcDEe, CcDe, cDE, cDEe, cDe, $CD^{(-)}E$, $CD^{(-)}Ee$, $CD^{(-)}e$, $CcD^{(-)}E$, $CcD^{(-)}Ee$, $CcD^{(-)}e$, $cD^{(-)}E$, $cD^{(-)}Ee$, $cD^{(-)}e$. ზემოთ ჩამოთვლილთაგან Cde, cDE, cDe და cde სხვებთან შედარებით უფრო ფართო გავრცელებით ხასიათდება. მათი სიხშირე დამოკიდებულია კროსინგოვერის ალბათობაზე (Syst. immunogen. Polymorp., 2000).

მსოფლიოს მოსახლეობა ხასიათდება Rh-პოლიმორფიზმით. D და d ალელების სიხშირით ევროპეიდული და ნეგროიდული რასები მნიშვნელოვნად განსხვავდებიან მონგოლოიდურისაგან. მონგოლოიდური პოპულაციისათვის d ალელი იშვიათობას წარმოადგენს, ზოგიერთ მათგანში კი საერთოდ არ გვხვდება, მაშინ, როცა აღმოსავლეთ ევროპაში მისი სიხშირე 15-20%-ია, დასავლეთ ევროპაში (მაგალითად, ბასკებში) კი – 40-50%-ს აღწევს.

ადგილობრივ ამერიკელებში, ვიდრე მათ მსოფლიოს სხვა რეგიონების მოსახლეობა შეერეოდა, d ალელის კონცენტრაცია პრაქტიკულად არ ფიქსირდებოდა, ხოლო D ალელის კონცენტრაცია 99-100%-ს შეადგენდა, შუა საჰარის აფრიკელებში 97-99% Rh^{+}-ია, ხოლო აღმოსავლეთ აზიაში - 93-99%.

მსოფლიოს მოსახლეობაში რეზუსის სხვა ანტიგენების გავრცელების სიხშირე შემდეგნაირია: C - 70%; E - 30%; e - 97% (Умнова с соавт., 1979).

რაც შეეხება Rh-ჰაპლოტიპების გავრცელებას CDe(R1), იგი ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ჰაპლოტიპია ევროპაში, შედარებით ნაკლებად -აფრიკაში (0,05-0,09). cDE(R2) ჰაპლოტიპი მნიშვნელოვნად ფართოდაა დაფიქსირებული ინდიელებში (0,50). cDe (R0) კონცენტრაცია მსოფლიოს სხვა რეგიონებთან შედარებით მაღალია (0.90) აფრიკის კონტინენტზე. Cde ჰაპლოტიპის მაქსიმალური სიხშირე ევროპაში ფიქსირდება და სრულიად არ გვხვდება შორეულ აღმოსავლეთში. მსოფლიოს ყველა პოპულაციისთვის იშვიათი CDE-ჰაპლოტიპი შედარებით მაღალი კონცენტრაციით გვხვდება ინდურ და ავსტრალიურ ტომებში, ხოლო ასევე იშვიათი cdE ჰაპლოტიპი შედარებით ხშირად - იაპონურ ტომებში.

Rh სისტემის კვლევის თვალსაზრისით, საქართველოში მონაცემები საკმაოდ მწირია. ცნობილია, რომ დასავლეთ საქართველოში D(+) ფენოტიპი გვხვდება 95,9%-ის, ხოლო D(-)კი – 4,1%-ის სიხშირით. აღნიშნულ პოპულაციურ ჯგუფში D

ალელის სიხშირე 0,796-ის ტოლია, d ალელისა კი – 0,204 (Джавишеишвили и Ксенофонтов, 1981). უკანასკნელი მონაცემებით, საფუძვლიანად იქნა შესწავლილი Rh სისტემის ანტიგენებისა და ჰაპლოტიპების გავრცელება აჭარის რეგიონში, სადაც D - 78,2%; e- 97.6%; c – 90.2%; C – 53.4%; E-21, 12% სიხშირით გვხვდება. შესაბამისად, აღნიშნული სისტემის ალელები შემდეგი სიხშირით არის წარმოდგენილი: D – 0.54; d – 0.43; C-0.28; c-0.74; E- 0.11 და e – 0.87. აჭარის რეგიონისთვის ფართო გავრცელებით დაფიქსირდა cde – 0.436 და Cde – 0,192 ჰაპლოტიპები (Nagervadze, 2010).

დაავადებებთან რეზუს სისტემის ასოციაციის შესახებ ზოგიერთი ავტორის მიერ ნაჩვენები იქნა Rh(D) ანტიგენის კორელაცია ალცჰეიმერით დაავადებულ პაციენტებში, სადაც პაციენტთა 95,55% რეზუს დადებითი, 84,29% რეზუს უარყოფითი ფაქტორის მატარებელი აღმოჩნდა (Markovic et al., 1991). ასევე, რეზუს დადებითი, CcDe ფენოტიპის კავშირი გამოვლენილი იქნა კუჭის წყლულთან (Пелешук с соавт., 1974). რეზუს უარყოფით პაციენტებში მცირეა აორტის ანევრიზმით დაავადების ალბათობა. რეზუს-უარყოფით ადამიანებში გაცილებით უკეთ ფუნქციონირებს ჰუმორული იმუნიტეტი, ხოლო რეზუს-დადებით პირებში კი -უჯრედული იმუნიტეტი (Norrgard et al., 1984 Донсков, 1987, 2001).

ბაქტერიული ანატოქსინებით გამოწვეული იმუნური პასუხის ინტენსივობა მაღალია D და E ანტიგენების მატარებლ პირებში (Вереш с соавт., 1985). გულის იშემიური დაავადება მაღალი სიხშირით შეინიშნება CC გენოტიპის მქონე ინდივიდებში, ვიდრე Cc გენოტიპის მატარებლებში (Nazaretian et al., 1993).

ტუბერკულოზთან რეზუს ფაქტორისა და მისი ანტიგენების კორელაციური კავშირის შესახებ ძალიან მწირი მასალები მოიპოვება. მეცნიერთა ნაწილი ტუბერკულოზთან Rh ფაქტორის პირდაპირ კორელაციას უარყოფს. მაგალითად, რაოს (Rao et al., 2012) მიერ ჩატარებული კვლევების მიხედვით A(II) სისხლის ჯგუფის მქონე პაციენტებში Rh+ ფაქტორის მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირე დაფიქსირდა სხვა კომბინაციებთან შედარებით. არსებობს მონაცემები, რომ უფრო მეტი რეზუს-უარყოფითი პაციენტი დაიღუპა ტუბერკულოზით, ვიდრე რეზუს-დადებითი (Viskum, 1975).

Kell სისტემის სისხლის ჯგუფების გავრცელება და მისი ასოცირება დაავადებებთან. Kell სისტემის გენური ლოკუსი მოთავსებულია მეშვიდე აუტოსომურ ქრომოსომაში – 7q 32 – q 36. სისტემა კომპლექსურია და მოიცავს 25 ანტიგენს (K, k; Kp^a, Kp^b; Js^a, Js^b…). ყველაზე მაღალი იმუნოგენურობით K ანტიგენი გამოირჩევა, რომლის იმუნური აქტივობა მცირედით თუ ჩამოუვარდება რეზუს D ანტიგენის აქტივობას (Dean, 2005).

K ანტიგენის გავრცელების სიხშირე მსოფლიო მოსახლეობაში საკმაოდ დაბალია (10%). ჰომოზიგოტურ მდგომარეობაში კი იგი მხოლოდ 0.3%-ია (Рагимов и Дашкова, 2004). ევროპეიდებს შორის Kell (K)-ს შეხვედრის ალბათობა 3-დან 12%-მდეა. ევროპეოდებში მისი გავრცელების სიხშირე 9%-ია (Dean, 2005), არაბეთის მოსახ-ლეობაში -10%. ესპანეთის ერთ-ერთ ლოკალურ პოპულაციაში მაქსიმალური სიხშირე - 31,71% დაფიქსირდა. ნეგროიდებში და მონგოლოიდებში K ანტიგენი იშვიათად გვხვდება, ხოლო ჩინელებსა და იაპონელებში იგი პრაქტიკულად არ არის გამოვლენილი (Mourant et al., 1978; Bowman et al., 1992). საქართველოში Kell სისტემის ანტიგენების გავრცელების შესახებ ინფორმაცია მოიპოვება მხოლოდ აჭარის რეგიონის მასშტაბით. K+ ფენოტიპი აქ 6%-ია, p(K) ალელის კონცენტრაცია 0.04-ის ტოლია (Nagervadze, 2010).

პათოლოგიებთან Kell სისტემის ანტიგენების კავშირი პრაქტიკულად შეუსწავლელია. ლიტერატურული წყაროებიდან ცნობილია Kell-დადებითი სისხლის ჯგუფის მაღალი სიხშირე აორტის ანევრიზმით დაავადებულებში (Norrgard et al., 1984). ტუბერკულოზთან Kell სისტემის ანტიგენების ასოციაციის შესახებ ინფორმაცია ლიტერატურულ წყაროებში თითქმის არ მოიპოვება.

MN სისხლის ჯგუფების გავრცელება და მისი ასოცირება დაავადებებთან. MN-Ss სისტემის ანტიგენები კოდირებულია GYPA და GYPB გენებით, რომლებიც მოთავსებულია მე-4 ქრომოსომაში (4q28-q28) (McKusick, 1985; Dean, 2005). MN სისტემის 43 ანტიგენიდან ყველაზე მნიშვნელოვანია M, N, S, ანტიგენები. მათგან შედარებით უკეთ M და N ანტიგენებია შესწავლილი (Dean, 2005; Reid, 2009).

ლიტერატურული მონაცემებით, ევროპეოდებში M ანტიგენის სიხშირე 78%-ია; N-72%; S-55% ხოლო s-89% (Dean, 2005). მურანტის მონაცემებით, საქართველოში, კერძოდ, ქალაქ თბილისის მცხოვრებლებში M ფენოტიპის გავრცელების სიხშირე შეადგენს 39,6%-ს, MN –ის - 46,0; N ფენოტიპისა კი – 0,374%-ს (Mourant et al., 1979). ნაგერვაძის მონაცემებით, აჭარის რეგიონში M ფენოტიპი 50,2%; N - 29.8%; ხოლო MN 20,2% სიხშირით არის წარმოდგენილი (Nagervadze, 2010).

რაც შეეხება დაავადებებთან MN სისტემის კორელაციას, MN ფენოტიპური ჯგუფის მაღალი სიხშირე აღინიშნება შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულებში (Ксенофонтов, 1974). ასევე, მწვავე პნევმონიით ხშირად ავადდებიან MN ფენოტიპის მატარებელი ბავშვები (Алтухов с соавт., 1981). აღნიშნულია M ფენოტიპის მაღალი სიხშირე ათეროსკლეროზით დაავადებულებში, ხოლო N ფენოტიპური ჯგუფი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით უფრო ხშირად გვხვდება ოსტეოქონდროზით დაავადებულ პირებში (Колодченко., 1979).

ცნობილია, რომ MN სისტემის მაკოდირებელ GYPB გენში (ასინთეზირებს ჯგუფობრიობის განმსაზღვრელ A და B გლიკოფურინებს) მომხდარი კონვერსია გავლენას ახდენს მალარიისადმი მგრძნობელობაზე (Ko., 2011).

MN-Ss სისტემასა და გულ-სისხლძარღვოვან დაავადებებს შორის გარკვეული ასოციაციური კავშირი იქნა ნაპოვნი (Gleiberman et al., 1984). შენიშნულია აგრეთვე M ჯგუფის მატარებელი პირების განსაკუთრებული მიდრეკილება ალკოჰოლის მიმართ (Kojic et al., 1977). ბოტინისა და მისი თანამშრომლების მიერ დადგენილი იქნა MN სისტემის ანტიგენების დადებითი კორელაციური კავშირი ასთმასთან. კერძოდ, დონორებთან შედარებით M ფენოტიპის მაღალი სიხშირე - არაალერგიულ ასთმასთან, ხოლო N ანტიგენისა - ალერგიულ ასთმასთან. არსებობს ვარაუდი, რომ შესაძლოა, MN სისტემის გენეტიკური ვარიაბელობა გავლენას ახდენდეს ბაქტერიულ და ვირუსულ კონკურენციაზე, სასუნთქი სისტემის ლორწოვანი გარსის დაზიანების შემთხვევაში IgE-ს ჰიპერპროდუქციის არარსებობისას, რაც გავლენას ახდენს ასთმურ რეაქციებზე (Bottini et al., 2005).

ინფორმაცია MN სისტემისა და ფილტვის ტუბერკულოზის კორელაციური კავშირების შესახებ ლიტერატურულ წყაროებში ვერ იქნა მოძიებული.

I.6. ორგანიზმის იმუნური დაცვის მექანიზმები მიკობაქტერიის მიმართ განვითარებულ იმუნურ პასუხში

ტუბერკულოზის განვითარებაში ფუნდამენტურ როლს ასრულებს *M. Tuberculosis*-ის მიმართ ორგანიზმის იმუნური პასუხი, რასაც დაავადებულებთან შედარებით ინფიცირებულთა გაცილებით მაღალი რიცხვი ადასტურებს. ინფექციური აგენტის ბედი ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ, ორგანიზმის სხვა ფაქტორებთან ერთად, დამოკიდებულია მის მიმართ განვითარებულ არასპეციფიკურ თუ სპეციფიკურ იმუნურ პასუხზე. არასათანადო შემთხვევაში ინფიცირებულ ინდივიდში დაავადება კლინიკური სახით ვლინდება. იმუნური სისტემის არსებითი როლის დამადასტურებელ ფაქტს წარმოადგენს ისიც, რომ მნიშვნელოვნად იზრდება ტუბერკულოზით ავადობა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით კოინფექციისას (Palomino et al., 2007).

ასევე, კარგად არის ცნობილი, რომ BCG ვაქცინაციაც სათანადოდ ვერ უზრუნველყოფს ტუბერკულოზის პრევენციას. აღნიშნული ფაქტებიდან გამომდინარე, შეიქმნა აშკარა მოთხოვნილება ახალი ანტიტუბერკულოზური თუ სხვა სახის ქიმიოთერაპიული პრეპარატების და ახალი, მაღალეფექტური ვაქცინის შესაქმნელად (Palomino et al., 2007).

ადრეული კვლევების უმრავლესობა, ძირითადად, ხაზს უსვამდა მიკრობის ვირულენტობას და მასპინძელი ორგანიზმის იმუნური სისტემისაგან თავდაცვის სტრატეგიებს. ნაკლები ყურადღება ექცეოდა თვით მაკროორგანიზმის დამცველობითი სისტემის არსებით როლს ამ პროცესში (Shinnic et al, 1995; Soolingen, 2001; Smith, 2003). ბოლო პერიოდის კვლევებში ხაზგასმულია, რომ დაავადების კლინიკური განვითარება თანაბრად განისაზღვრება, როგორც მიკობაქტერიის ვირულენტობით, ისე მასპინძელი ორგანიზმის დამცველობითი მექანიზმებით (Rajpal et al., 2011). კვლევები მიმდინარეობს, როგორც მიკობაქტერიის ბიოლოგიური თავისებურებების გასარკვევად, ისე ადამიანის მიერ დაავადების წინააღმდეგ განვითარებული იმუნური პასუხის მექანიზმების შესასწავლად (Schluger, 2001; Casanova& Abel, 2002). მიკობაქტერიული ინფექციის

შედეგი განისაზღვრება იმუნური სისტემის, მასპინძელი ორგანიზმის და მიკობაქტერიის გადარჩენის სტრატეგიების ერთობლიობით.

ანტიტუბერკულოზურ დაცვაში თანაბარმნიშვნელოვნადაა ჩართული, როგორც თანდაყოლილი, ისე შეძენილი იმუნიტეტი, რომლებიც კომპლემენტურად და სინერგიულად მოქმედებენ. ამ პროცესში ჩართული იმუნური მექანიზმების სრულ-ყოფილად გაგება სამომავლოდ მიგვიყვანს, როგორც პრევენციის, ასევე თერაპიის ახალი მიდგომების მიგნებამდე (Flyn & Chan., 2001; Kaufmann., 2001; Raja., 2004).

თანდაყოლილი იმუნური პასუხი *M. Tuberkulosois*-ის წინააღმდეგ. ტუბერკულოზური ინფექციის ადრეულ სტადიაზე თანდაყოლილი იმუნიტეტი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს, მაგრამ იგი, ასევე, შეძენილი იმუნიტეტის ინიციაციისა და მოქმედების გასაღებია (Crevel et al, 2002).

M. Tuberkulosois-ით ინფიცირების შემთხვევაში პირველი ხაზის დამცველი უჯრედები, რომლებიც ინჰალირებულ პათოგენზე მოქმედებს, *ალვეოლური მაკროფაგებია,* რომლებიც შთანთქავენ და მოინელებენ ბაცილას. გადამუშავებული ბაცილა შემდეგ ეტაპზე წარედგინება T უჯრედებს, რაც იწვევს მიკობაქტერიის მიმართ უჯრედული იმუნიტეტის სტიმულირებას. მაკროფაგების მიერ ბაქტერიის გამოცნობას და შემდეგ მის შთანთქმას განაპირობებს მის ზედაპირზე არსებული ზედაპირული რეცეპტორები *–კომპლემენტის რეცეპტორი (CR- C3), მანოზას რეცეპტორი, სკავენჯერული რეცეპტორი, Fc-γ, CD14 ფაგოციტური უჯრედები* (Schlesinger et al, 1993; Pugin et al, 1994 Schluger & Rom., 1998; Le Cabec et al, 2000; Kaufmann, 2001).

მიკობაქტერიის რაოდენობის შემცირებისა და მისი გავრცელებისაგან თავ-დაცვის მიზნით მაკროფაგები განიცდიან აპოპტოზს, რაც თავისთავად ანადგურებს უჯრედშიდა ბაცილებს. ამ პროცესის მთავარი მასტიმულირებელი ფაქტორი არის სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNFα) (Balcewicz-Sablinska et al, 1998). TNFα-ტრანსმემბრანული ცილაა, რომელიც თანდაყოლილ იმუნიტეტში გამოიცნობს პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულებს (PAMP), რომლებიც თანდაყოლილი იმუნიტე-ტის საუკეთესო სამიზნეებს წარმოადგენენ (Medzhitov et al., 2001; Akira et al., 2001).

Toll ცილები ციტოკინების, ქემოკინების, ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომლექსის ცილების, აზოტის ოქსიდის სინთეტაზას და სხვათა სინთეზს ააქტივებენ. უფრო მეტიც, TLR აკონტროლებს შეძენილ იმუნიტეტსაც (Iwasaki & Medzhitov., 2004). კერძოდ, მათ მიერ ლიგანდების გამოცნობა იწვევს ინტერლეიკინ-12-ის სინთეზს, რომელიც განაპირობებს T_h0-ის T_h1 ჰელპერებად დიფერენცირებას. TLR-ები ასტიმულირებენ ანტიგენ-წარმდგენი დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას (Medzhitov, 2001; Akira et al, 2001).

ცნობილია, რომ ტუბერკულოზის მიმართ იმუნურ პასუხში მთავარი როლი ალვეოლურ მაკროფაგებს აკისრიათ. მაგრამ აღსანიშნავია, რომ მიკობაქტერიით ინფიცირებიდან რამდენიმე დღის შემდგეგ ინფექციის კერებში ჩნდება *ნეიტროფილები* (Pedrosa et al., 2000; Fultonet al., 2002). ისინი ხელს უშლიან ბაცილის გამრავლებას. ასევე ფიქრობენ, რომ ისინი აკონტროლებენ ინფექციას ქემოკინების პროდუქციით, გრანულომების ჩამოყალიბებით და ა.შ. (Riedel et at., 1997; Urban et al., 2006).

ტუბერკულოზურ კერებში ნაპოვნია *დენდრიტული უჯრედების* დიდი რაოდენობა. ისინი შეიცნობენ, იჭერენ, გადაამუშავებენ ანტიგენს და წარადგენენ ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსის (MHC) მოლეკულებთან ერთად. (Banchereau 1998, Gumperz 2001).

ფილტვებში მიკობაქტერიული ინფექციიდან 21 დღის შემდეგ *ბუნებრივი ქილერების* რაოდენობა მატულობს. ისინი უმნიშვნელოდ ზრდიან ციტოტოქსიკურობას CD8+T-უჯრედების მიერ IFNγ პროდუქციის ოპტიმიზაციის გზით. ამით, გარკვეულწილად, ხელს უწყობენ მიკობაქტერიით ინფიცირებული უჯრედების დაშლას (Vankayalapati et al., 2004).

ადაპტური იმუნური პასუხი M. Tuberkulosois-ის წინააღმდეგ. არასპეციფიკური იმუნური პასუხი გავლენას ახდენს სპეციფიკური იმუნური მექანიზმების მოქმედებაზე, რომელიც ახორციელებს ეფექტორულ ფუნქციებს. ორივე მექანიზმი ურთიერთდამოკიდებულია.

სპეციფიკური უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის შესწავლა ტუბერკულოზით დაავადებულებში, ჯერ კიდევ, კოხის დროს დაიწყო. T-ლიმფოციტები და გააქტივებული მაკროფაგული სისტემა არეგულირებს ტუბერკულოზის ინფექციისადმი

ორგანიზმის მდგრადობას. ანტიტუბერკულინური ანტისხეულების როლი ჯერ კიდევ არ არის სრულყოფილად გარკვეული.

უჯრედული იმუნური პასუხი. მას შემდეგ, რაც ტუბერკულოზის ჩხირი მაკროფაგში შეიჭრება, მისი ანტიგენი CD4+T-ლიმფოციტებს წარედგინება MHCII კლასის მოლეკულებთან ერთად. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ *M.tuberculisis* წინააღმდეგ დამცველობითი პასუხის განვითარებაში. მათ გარეშე შეუძლებელია ორგანიზმში ბაცილის ზრდის კონტროლირება. აღნიშნული შემთხვევები ხდება იმუნოდეფიციტებისას (Caruso et al., 1999). CD4+T-უჯრედები თავიანთ ფუნქციას ციტოკინების პროდუქციით ახორციელებენ. ისინი ააქტივებენ მაკროფაგებს და ხელს უწყობენ ბაცილის დესტრუქციას (Serbina et al., 2001). ასევე, შესაძლოა, ისინი მონაწილეობდნენ ინფიცირებული მაკროფაგების აპოპტოზში და საბოლოოდ – ბაქტერიის სიცოცხლისუნარიანობის რედუქციაში CD95 ლიგანდის მეშვეობით (Oddo et al., 1998). შესაბამისად, ტუბერკულოზური ინფექციისას ორგანიზმში იზრდება T-უჯრედების დონე, რომლის შემცირება დაავადების გამწვავებას იწვევს. განსაკუთრებული ფუნქცია აქვს γδ T-უჯრედებს. ისინი მონაწილეობენ ლიზისურ პროცესებში, ასინთეზებენ ციტოკინებს (IL17 და IFN-γ) და მონაწილეობენ ციტოტოქსიკურ აქტივობებში.

ჰუმორული იმუნური პასუხი. იმის გამო, რომ მიკობაქტერია უჯრედშიდა პათოგენია, ხშირად მიიჩნევენ, რომ ჰუმორული იმუნური პასუხი ამ შემთხვევაში დამცველობით როლს ვერ ასრულებს. თუმცა, საწყისი ინფექციის მიმდინარეობისას ანტისხეულები, როგორც დამოუკიდებლად, ისე ციტოკინებთან კავშირში, შესაძლოა, უზრუნველყოფდნენ ლორწოვან გარსებში ბაქტერიის შეჭრის პრევენციას. არსებობს მონაცემები, რომ ჰუმორული იმუნური პასუხი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთი ინფექციების მიმართ, როგორიცაა: ქლამიდიური რესპირატორული (Skeldin, 2006), აქტინომიცეტებით და, მათ შორის, M. Tuberculosis-ით გამოწვეული ინფექციების (Salinas-Carmona et al., 2004, Williams et al., 2004, Reljic et al., 2006) დროს.

M. tuberculosis-გან დაცვის ჰუმორული იმუნური პასუხი სრულყოფილად არ არის შესწავლილი. მიკობაქტერიული ინფექციისას ანტისხეულების დამცველობითი

ფუნქციის გარდა, სპეციფიკური ანტიტუბერკულოზური ანტისხეულები, შესაძლოა, მნიშვნელოვნად ღირებული იყოს კლინიკურ-სეროლოგიური დიაგნოზირებისას.

სეროლოგიური მეთოდები თავისი სიმარტივით, ხელმისაწვდომობით და დაბალი ფასით მიმზიდველი სადიაგნოსტიკო საშუალება იყო მე-20 საუკუნეში. ჯერ კიდევ 1898 წელს არლონგმა აჩვენა, რომ პაციენტების სისხლის შრატი აწებებდა ტუბერკულოზის ბაცილებს. მე-20 საუკუნის 70-იან წლებში მეცნიერები შეეცადნენ, იმუნოფერმენ-ტული ანალიზის მეთოდების გამოყენებით გამოევლინათ სეროდიაგნოსტირების-თვის ოპტიმალური ანტიგენი. იმ დროისათვის აქცენტი კეთდებოდა კომპლექსურ ანტიგენებზე, როგორიცაა: მთლიანი ბაქტერია, კულტურის ფილტრატი, ბაქტერიული ექსტრაქტები - ტუბერკულინი და მათი სუფთა ნარჩენები (PPD). შემდგომში, ანალიზი ტარდებოდა გასუფთავებულ ანტიგენებზე, რომლებიც მოიცავდა ცილებს, ლიპოპოლი-საქარიდებს და გლიკოლიპიდებს (Ag85, 38-kDa ცილა, LAM ან დიაცილტრეჰალოზები). დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში 38-kDa, rMTB48, rCFP-10/ESAT-6–ს და HLA-ს შესწავლით მათ მიმართ გამომუშავებული ანტისხეულების გაცილებით მაღალი კონცენტრაციები გამოვლინდა ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში, ჯანმრთელებთან შედარებით (Bothamley, 1995; Lyashchenko et al, 1998; Xueqiong et al, 2010). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ მაღალი სპეციფიკურობა ზუსტი დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით ვერც ერთმა მათგანმა ვერ აჩვენა (Singh et al., 2003; Raqib et al., 2003; Lopez-Marin et al., 2003; Julián at al., 2004).

შრატში მოცირკულირე ანტისხეულები (IgG, IgA, IgM) ზრდიან იმუნიტეტის დონეს სხვადასხვა მექანიზმის (ტოქსინების ნეიტრალიზაცია, ოფსონიზაცია, კომპლემენტის აქტივაცია, ციტოკინების სეკრეციის სტიმულაცია, ანტისხეულ-დამოკიდებული ციტოტოქსიკურობა, ანტიგენ-წარმდგენის რეაქციების გაზრდა) საშუალებით. მთელი რიგი კვლევები მიუთითებს, რომ ანტი-მიკრობული ანტისხეულები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანტიტუბერკულოზური იმუნური პასუხის სხვადასხვა ეტაპზე (Costello et al., 1992; Teitelbaum 1998; Hoft et al., 2002; Williams et al., 2004). ვალიერის მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ სპეციფიკური ანტისხეულები ზრდიან BCG-ს ინტერნალიზაციას და განადგურებას მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების მიერ.

უფრო მეტიც, ანტისხეულებით შეფუთულ BCG ბაცილებს იმუნურ პასუხში დენდრიტული უჯრედები უკეთ გადაამუშავებენ და წარუდგენენ CD4+ და CD8+ T-უჯრედებს (De Valliére,2005).

ანტისხეულების მიერ მიკრობთა ინტერნალიზაცია და მათი პირდაპირი განადგურება სპეციფიკური მიკრობული სამიზნეების გამოცნობის ხარჯზე ცნობილი არ არის. მაგრამ, ექსპერიმენტში BCG ვაქცინაციით გამოწვეული ჰუმორული იმუნური პასუხის შესწავლისას იკვლევდნენ 17 სახის რეკომბინანტულ, მიკობაქტერიულ ცილოვან ანტიგენს (ბუნებრივ Ag85 კომპლექსს, LAM და მიკობაქტერიის გამონაწურს). აღმოჩნდა, რომ LAM-რეაქტიული შრატის მიმართ იმუნურ პასუხში IgG-ის დონე მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი, როგორც ვაქცინირებულ ინდივიდებში, ასევე ტუბერკულოზურ პაციენტებში. ორალური BCG ვაქცინაციისას კი LAM-რეაქტიული სეკრეტორული IgA დონის მნიშვნელოვანი ზრდა გამოიკვეთა (Brown et al., 2003). აღნიშნული ფაქტი მიუთითებს, რომ შრატის იმუნოგლობულინები აქტიურადაა ჩართული ორგანიზმის ანტიმიკობაქტერიულ დაცვაში და მათი დონის გამოვლენა *M. Tuberculosis*-ით ინფიცირების ინდიკატორს წარმოადგენს.

IgA-ს ანტიმიკობაქტერიული მოქმედების გასარკვევად თაგვებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტში გამოვლინდა, რომ მონოკლონური IgA-ს ინტრანაზალური (აეროზოლი) ინოკულირება ალფა კრისტალინის (სტრესული ფაქტორი) წინააღმდეგ, დაახლოებით 9 დღეში 10-ჯერ ამცირებს მიკობაქტერიის კოლონია-წარმომქმნელ ერთეულს (CFU) ფილტვებში. როგორც მონომერული, ისე პოლიმერული IgA-ს შეყვანამ თანაბრად შეამცირა კოლონია-წარმომქმნელი ერთეულები, რაც შესაძლოა, გამოწვეული იყოს იმით, რომ ინფიცირებული ფილტვის მაკროფაგებში ანტისხეულების სამიზნეებს წარმოადგენდს Fcα რეცეპტორები (Fc-αR) და არა პოლიმერული იმუნოგლობუ-ლინური რეცეპტორი (პოლი-IgR). როგორც მოსალოდნელი იყო, დაცვა განხორ-ციელდა ხანმოკლე პერიოდის მანძილზე, რაც შესაძლოა, აიხსნას იმუნოგლობულინის ინტრანაზალური შეყვანის შემდეგ მისი სწრაფი დეგრადაციით (Williams et al., 2004; Palomino et al., 2007).

მოგვიანებით, ტუბერკულოზით დაავადებულ ცხოველებში ჯერ გამა ინტერფერონების ინოკულირებას ახდენდნენ, ხოლო სამი დღის შემდეგ შეჰყავდათ IgA-ს დროის განსხვავებული ინტერვალით (2სთ, 2 და 7 დღე). შედეგად CFU 10-ის ნაცვლად შემცირდა 17-ჯერ, ისევე, როგორც, შემცირდა გრანულომატოზური ინფილტრაცია ფილტვში (Reljic et al., 2006). ამრიგად, INF-γ და IgA, ტუბერკულოზურ იმუნოდეფიციტურ პაციენტებში შესაძლებელია გამოყენებული იქნას, როგორც პროფილაქტიკური ან დამატებითი ქიმიოთერაპიული სამკურნალო საშუალება.

გარდა IgA-ისა, IgG-ც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის პროცესში. ქვემო რესპირატორული ტრაქტის ლორწოვან გარსებში IgA-თან ერთად აღმოჩენილი იქნა IgG (Boyton & Openshaw., 2002).

ჯაინისა და მისი თანამშრომლების (Jain et al., 1984) მიერ ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში იმუნოგლობულინების დონის შესწავლისას, ასევე გამოვლენილი იქნა IgG-სა და IgA-ს მნიშვნელოვნად მაღალი დონე დონორებთან შედარებით. IgA მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით ქალებში დაფიქსირდა, ხოლო IgG-სა და IgM-ს დონე სქესის მიხედვით არ ვარირებდა. დაავადების კლინიკური ფორმების შემთხვევაში IgG-ს მაღალი დონე გამოვლენილი იქნა ტუბერკულოზის ფიბრო-კავერნოზულ ფორმაში. ზოგიერთი ავტორის მიერ დაფიქსირებული იქნა, რომ IgM კლასის იმუნოგლობულინის მატება შეინიშნება დაავადების ადრეულ სტადიაზე, ხოლო დაავადების შემდეგ სტადიებზე გაზრდილი IgG-ის კონცენტრაცია, შესაძლოა, კავშირში იყოს ბაქტერიების აქტიური განადგურების პროცესთან (Ferdous et al., 2008).

სპეციფიკური და არასპეციფიკური იმუნური მარკერების გარდა, რომელიც მოიცავს *M. tuberculosis* შრატის სპეციფიკურ ანტისხეულებს, ჰუმორულ იმუნურ პასუხში ჩართულია სხვა ისეთი ნივთიერებებიც, რომელთა არსებობა ორგანიზმში დაავადების ინდიკატორად შეიძლება მივიჩნიოთ, როგორც ფილტვის, ისე ფილტვგარე ტუბერკულოზის შემთხვევაში. აღნიშნულ ინდიკატორებს ეკუთვნის T-ლიმფოციტების ფერმენტული ადენოზინ-დეამინაზები, მაკროფაგების აქტივაციის ნეოპტერინული პროდუქტები, მონონუკლეური უჯრედების ზედაპირული ცილა β_2 მიკროგლობულინი, T- უჯრედების ხსნადი ინტერლეიკინ (IL)-2-ის რეცეპტორები, ისევე, როგორც ხსნადი

CD4 და CD8 რეცეპტორები, მაკროფაგებისა და T-უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულები და მწვავე ფაზის რეაქტიული ცილები (Hosp et al., 1997; Baumer et al., 1998).

ანტიმიკობაქტერიულ დაცვაში, ასევე, ჩართულია სხვადასხვა სახის მედიატორები: *პრე-ინფლამატორული* ციტოკინები - IFN-γ (Lalvani et al., 1998), რომლის პროდუცირებას და CD4 T- უჯრედების დიფერენცირების სტიმულირებას IL-12 – იწვევს (Cooper et al., 1997; Flynn & Chan, 2001). ცნობილია, რომ IFN-γ-ს, IL-12-სა და მისი რეცეპტორების მაკოდირებელ გენებში ნაპოვნი მუტაციები ასოცირდება მძიმე მიკობაქტერიულ ინფექციასთან (Malik & Schurr, 2002). ასევე, IL-1β ციტოკინი აქტიურადაა ჩართული გრანულომების ფორმირებაში ტუბერკულოზური ინფექციისას (van Crevel et al., 2002). ხოლო IL-18 ასტიმულირებს სხვა პრეინფლამატორული ციტოკინების, ქემოკინების და ტრანსკრიპციული ფაქტორების პროდუქციას (Netea et al., 2000). IL-18-ით ბლოკირებულ თაგვებში მაღალი მგრძნობელობა გამოვლინდა BCG-ით და მიკობაქტერიით ინფიცირებისას (Sugavara et al., 2002).

ანტი-ინფლამატორული ციტოკინებიდან აღსანიშნავია IL-10. იგი სინთეზირდება მაკროფაგების მიერ მიკობაქტერიის შთანთქმის შემდეგ, ასევე სინთეზირდება T-უჯრედების მიერ (Shaw et al., 1998; Boussiotis et al., 2000). იგი თრგუნავს IFNγ-ს, Il-12-ს და TNFα-ს პროდუცირებას (Fulton et al.,1998). თაგვებში მისი ბლოკირების შემთხვევაში მიკობაქტერიისადმი მდგრადობა აღარ ვლინდებოდა (North et al., 1999), თუმცა, მისი როლი ბოლომდე გარკვეული არ არის.

TGFβ სინთეზირდება მონოციტებისა და დენდრიტული უჯრედების მიერ, მას შემდეგ, რაც მიკობაქტერიით სტიმულირება მოხდება (Toossi et al., 1995). ის თრგუნავს T-უჯრედების პროლიფერაციას, IFNγ-ს პროდუქციას, მაკროფაგების მიერ ანტიგენის წარდგენის რეაქციებს, პრო-ინფლამატორული ციტოკინების პროდუქციას და უჯრედულ აქტივაციას. ცნობილია, რომ ისინი ტუბერკულოზისას იწვევენ ქსოვილების დაზიანებას და ფიბროზს (Toossi & Ellner, 1998).

თაგვებში ტუბერკულოზის გამწვავებისას აღინიშნა IL-4 -ის დონის მატება (Howard & Zwilling, 1998). ცნობილია, რომ უჯრედული იმუნიტეტი IL-4 -ის პროდუქციის

შემდეგ არ სტიმულირდება (North et al., 1999), ამიტომ მისი როლი კლინიკური შედეგის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია.

ტუბერკულოზის მიმდინარეობისას მნიშვნელოვანია *ქემოკინები* - IL-8, მონოციტის ქემოატრაქტული ცილა-1 (MCP-1) და RANTES (Zhang et al., 1995; Kurashima et al., 1997; Sadek et al.,1998; Pedrosa et al., 2000). ცნობილია, რომ ტუბერკულოზის მკურნალობის შემდეგ პაციენტების შრატში IL-8 დონე აწეულია (Murphy, 1997). MCP-1 სინთეზირდება მაკროფაგებისა და მონოციტების საშუალებით და მისი დონე ტუბერკულოზურ პაციენტებში მაღალია (Kurashima et al., 1997). RANTES - ქემოკინი ტუბერკულოზურ პროცესებში პასუხისმგებელია გრანულომების წარმოქმნაზე (Chensue et al.,1999).

ფილტვის ტუბერკულოზის აქტივაციისას შრატში გაზრდილია კომპლემენტის ცილების C3 −სა და C4-ს კონცენტრაციები (Bothamley, 1995). ასევე, ისინი განიხილება, როგორც დაავადების აქტივაციის მარკერები (Bekker et al., 1998; Juffermans et al., 1998; Verbon et al., 1999).

ტუბერკულოზის დროს უჯრედული და ჰუმორული იმუნური პასუხის მექანიზმების სრულყოფილად ცოდნა, შესაძლოა, გამოყენებულ იქნეს ტუბერკულოზის ახალი სრულყოფილი ვაქცინის შესაქმნელად, ალტერნატიული იმუნოთერაპიის, დაავადების გართულების პრევენციისა და მისი მართვის საქმეში.

I.7. ტუბერკულოზი და *M. tuberculosis*-ის მიმართ ორგანიზმის მგრძნობელობაში მონაწილე გენები

ტუბერკულოზის გამომწვევი ბაქტერიით ინფიცირებისას დაავადების კლინიკურ განვითარებაზე მეპატრონე ორგანიზმის გენეტიკური ფაქტორების მნიშვნელობა ეჭვს აღარ იწვევს (Bellamyet al.,1998; Bellamy, 2005; Freidin et al., 2006; Hill, 2006; Ottenhoff, 2005; Remus, 2003). უკანასკნელი ორი ათწლეულის მანძილზე განხორციელებული კვლევებით დადასტურებულია, რომ ტუბერკულოზის მიმართ არსებობს ორგანიზმის გენეტიკური წინასწარგანპირობებულობა (Stead et al.,1990; Shaw et al.,1997; Li et al., 2006/2006; van der Eijk et al.,2007). ჩატარებული კვლევები ძირითადად ტუბერკულოზის ფილტვის ფორმას ეხება, რადგან ტუბერკულოზური დაავადებების 95% მასზე მოდის და ფილტვგარეშე ფორმებთან შედარებით სრულყოფილადაა შესწავლილი.

იდენტიფიცირებული იქნა ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ მგრძნობელობის არა ერთი გენი და გენთა ალელი, რომელთა, თუნდაც ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილება განაპირობებს მისი ფუნქციის შეცვლას და გავლენას ახდენს დაავადების მიმართ ორგანიზმის სენსიბილობასა თუ მდგრადობაზე. მაგრამ ამავდროულად, ტუბერკულოზის მიმართ მგრძნობიარე კანდიდატი გენების შესახებ მიღებული მონაცემების მიხედვით ზოგადი დასკვნების გაკეთებას ართულებს ის გარემოება, რომ კვლევები განსხვავებულ პოპულაციებში განსხვავებულ, ზოგჯერ საპირისპირო შედეგებს იძლევა. თუ ერთი რომელიმე კონკრეტული გენი ან გენის ალელი ასოცირებულია ტუბერკულოზთან კონკრეტულ პოპულაციაში, აღნიშნული ასოციაცია არ ფიქსირდება სხვა პოპულაციაში (Li et al., 2006). ამის მიზეზი ხშირად კონკრეტული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი ბალანსური პოლიმორფიზმის შედეგია, რომელიც კონკრეტულ გარემოში ევოლუციურად თვით ამ პოპულაციებთან ერთად ჩამოყალიბდა. განსხვავებული ალელების შემცველობა პოპულაციურ დონეზე პირდაპირ განსაზღვრავს ტუბერკულოზის მიმართ პოპულაციის მგრძნობელობას ან მდგრადობას. ხშირად პოპულაციებში ალელურ და არაალელურ გენებთან ურთიერთქმედების ბალანსი განსაზღვრავს სპეციალური იმუნური გენების ექსპრესირების დონეს და ხასიათსაც, შესაბამისად შედეგებიც განსხვავებულია.

ტუბერკულოზთან ასოცირებული გენების თითქმის 90% ორგანიზმის იმუნური სისტემის მაკონტროლებელი გენებია, რომლებიც ინფექციური აგენტების მიმართ დამცველობით იმუნურ პასუხს ავითარებენ. მეცნიერული კვლევების მთავარი ფოკუსიც, სწორედ, მათი გენეტიკური ლოკუსების შესწავლისა და დაავადებასთან ასოციაციის გამოვლენის მიმართულებით წარიმართა. აღნიშნული გენების გამოვლენა ინფიცირებამდე ან ინფიცირების შემდეგ დაავადების მიმართ პროგნოზირების და პრევენციის საკმაოდ დიდ პერსპექტივას წარმოადგენს.

ცნობილია, რომ ანტიტუბერკულოზურ იმუნურ პასუხში მთავარი ალვეოლებში განვითარებული ფაგოციტური პასუხია, სადაც არსებით როლს ალვეოლური მაკროფაგები ასრულებენ (van Crevel et al., 2002; Adams et al., 1997). ამ პროცესებში ჩართულია, ასევე, TLR, რომელიც განაპირობებს ორგანიზმის იმუნური პასუხის სტიმულირებას და მიკობაქტერიის განადგურებას (Kaufmann, 2001). შესაბამისად, გასულ ათწლეულში კვლევების ძირითადი ნაწილი ამ პროცესებში ჩართული მაკროფაგური ცილების და TLR მაკოდირებელი გენების კვლევებს მოიცავს (Medzhitov, 2001; Krutzik et al, 2001; Iwasaki & Medzitov, 2004).

TLR (TLR1, 2, 4 და 6) შეიცნობს სხვადასხვა პათოგენთან ასოცირებულ მოლეკულებს (ადაპტური MyD88 ცილა) და ასტიმულირებს თანდაყოლილი იმუნიტეტის განვითარებას, ციტოკინების პროდუცირებას და ადაპტური იმუნიტეტის პროცესს (Cook et al, 2004). მათ აქვთ უნარი, იმოქმედონ ტოლ-ინტერლეიკინ-1-ის რეცეპტორის ადაპტურ ცილასთან (TIRAP ლოკალიზებულია ციტოპლაზმაში TLR2 და TLR4 ცილების სახით,) და მოახდინონ მაკროფაგებისა და დენდრიტული უჯრედების აქტივაცია (Heldwein 2002; Khor et al., 2007). აღნიშნული ადაპტური ცილის მაკოდირე-ბელი გენის პოლიმორფული ვარიაციები განსაზღვრავენ ორგანიზმის განსხვავებულ მიდრეკილებას ინფექციური დაავადებების მიმართ. მაგალითად, ვიეტნამის პოპულაციაში ამ გენის TIRAPC558T*T პოლიმორფული ვარიაცია ასოცირდება ტუბერკულოზურ მენინგიტთან (Hawn et al., 2006), ხოლო კოლუმბიის პოპულაციაში იგივე პოლიმორფული ვარიაცია (TIRAPC558T*T) ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მდგრადობასთან ასოცირდება (Castiblanco et al., 2008).

ინფექციური დაავადების მიმართ მგრძნობელობის განმსაზღვრელი გენების დიდი ნაწილი მოთავსებულია ადამიანის ჰისტოშეთავსებადობის მთავარ კომპლექს-ში (MHC) (Medzitov, 2001). პაციენტები, რომლებიც ატარებენ განსაზღვრული ტიპის ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენების (HLA) II კლასის ალელებს, ავითარებენ განსხვავებულ იმუნურ პასუხს ტუბერკულოზის მიმართ და განსხვავებულად არიან მიდრეკილნი დაავადების განვითარებისკენ. HLA-ს და ტუბერკულოზს შორის ასოციაციური კავშირის შესასწავლად სხვადასხვა პოპულაციაში ჩატარებული კვლევების შედეგად გამოვლენილია ტუბერკულოზისადმი გენის მგრძნობელობის 10 პოლიმორფული ვარიაცია. (Kim et al.,2005; Freidin et al., 2006; Palomino et al., 2007; Taype et al., 2010;).

HLA-DRB1*1501 და -DQB1*0601 ალელები ტუბერკულოზთან ასოცირდება ინდოეთის ჩრდილო და სამხრეთის ეთნიკურ პოპულაციებში (Ravikumar et al., 1999), ხოლო -DQB1*0503 ალელი - ვიეტნამის პოპულაციაში (Goldfeld et al., 1998). HLA-DQB1*05 და -DQB1*02 ალელების ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზთან დაფიქსირდა პოლონეთის პოპულაციაში (Dubaniewicz et al., 2003). მექსიკაში - HLA-DQA1*0101, -DQB1*0501 (Escandon et al., 1999), ხოლო კორეაში HLA-DRB1*0803 და -DQB1*0601 ალელები აღმოჩნდა ჩართული დაავადების პროგრესირებაში. კანადის მოსახლეობის კვლევისას გამოვლინდა ტუბერკულოზის წინასწარგანპირობებულობის HLA-B8 ალელი, ჩრდილოეთ ამერიკის ზანგებში –HLA-B5, -B15 და DR-5 ალელი, ეგვიპტელებში - HLA- A2 და –B5, ბერძნებში - HLA–B27 ალელი. კვლევათა შედეგები მეტყველებს, რომ MHC გენების პოლიმორფიზმი მსოფლიოს მრავალ პოპულაციაში ასოცირდება ტუბერკულოზისადმი პოპულაციის მდგრადობის გაძლიერებასთან (Kim et al., 2005).

TNFα-ის მაკოდირებელი გენის, რომელიც მთავარ როლს თამაშობს ტუბერკულოზის დროს გრანულომის წარმოქმნაში და მაკროფაგების აქტივაციაში, ლოკუსი განთავსებულია MHC კლასის III რეგიონში. ბეკერის (Bekker et al., 2000) მონაცემებით, TNF-α ასოცირდება ექსტენსიურ ტუბერკულოზთან. მსგავსი ასოციაცია ექსტენსიური ტიპის ტუბერკულოზთან რუსულ პოპულაციებში TNF-308 პოლიმორ-ფიზმთან გამოვლინდა (Bikmaeva et al., 2002), თუმცა, პერუში ტუბერკულოზთან

აღნიშნული ლოკუსის ასოციაციური კავშირი არ იქნა ნაპოვნი (Ben-Selma et al., 2010; Fan et al., 2010). სელვარაჯის (Selvaraj et al., 2001) მიერ ინდურ პოპულაციაში მიღებული მონაცემებით, თუ გენომში HLA-A1, -B17, -B21 და -DR7 TNF-308*A ერთად იქნება, კომპლექსი განაპირობებს ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მდგრადობას და მიკობატერიის ინჰიბირებას.

რიგი მეცნიერების აზრით, ტუბერკულოზის წინასწარგანპირობებულობას განსაზღვრავს გამა-ინტერფერონის (IFN-γ) მაკოდირებელი ლოკუსები, რომელთა პროდუქტები ჩართულია მიკობაქტერიის მიმართ განვითარებულ უჯრედულ იმუნურ პასუხში (Flynn, 1993; Lalvani et al, 1998; Hill et al., 2006; Taype et al., 2006).

გარდა ზემოთ აღნიშნული გენეტიკური ლოკუსებისა, მეცნიერთა ყურადღება მიიპყრო ინტერლეიკინების მაკოდირებელი გენების პოლიმორფიზმსა და ტუბერკულოზს შორის ასოციაციურმა კავშირმა. აღნიშნული ლოკუსები მაღალი ვარიაბელობით ხასიათება და ხშირად სპეციფიკურია სხვადასხვა ეთნიკური პოპულაციისთვის. ცნობილია, რომ IL-12BR1 გენი აკოდირებს IL- 12 რეცეპტორს. იგი მაროკოს (Remus et al., 2004; cooper et al., 2007) და იაპონიის (Akahoshi et al., 2003) პოპულაციაში ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზთან და აღნიშნული ლოკუსის მატარებელ პირებში დაავადებისადმი მგრძნობელობა გაზრდილია, მაგრამ გენის IL-12RB1 ვარიაცია, რომელიც გამოწვეულია ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილებით, იაპონურ პოპულაციაში არ ასოცირდება დაავადებასთან (Lee et al., 2005).

გამბიის მოსახლეობა ფილტვის ტუბერკულოზისაგან გარკვეულწილად „დაცულია“ ჰეტეროზიგოტური IL1RNVNTR*2 (IL-1რეცეპტორის ანტაგონისტური გენი) გენური ალელის მატარებლობით. აღნიშნულ პოპულაციაში შესწავლილი იქნა აგრეთვე IL1B-511 ალელი, მაგრამ მიკობაქტერიულ ინფექციასთან მისი ასოციაციური კავშირი ვერ იქნა გამოვლენილი (Bellamy et al., 1998). სხვა ავტორების მიერ გამბიაში ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა ჰეტეროზიგოტური IL1B-511*C ალელის ასოციაცია ფილტვის ტუბერკულოზთან, მაშინ, როცა IL1B-511*C-ით ჰომოზიგოტურ ინდივიდებში არანაირი ასოციაციური კავშირი არ გამოვლინდა ამ მიმართულებით (Awomoyi et al., 2005). რუსულ პოპულაციაში ჩატარებულმა კვლევებმა დაადასტურა

IL1RNVNTR*2 ალელის მაღალი მგრძნობელობა ფილტვის ტუბერკულოზისადმი (Freidin et al., 2006).

ბელამისა და თანამშრომლების (Bellamy et al., 1998) მიერ ნაპოვნი იქნა კორელაცია IL10 პოლიმორფიზმსა და ფილტვის ტუბერკულოზს შორის გამბიაში. ჰეტეროზიგოტური IL10-1082 და IL10-1082*G ალელების მატარებლობა ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზის მოსალოდნელობასთან კამბოჯასა და თურქეთში ჩატარებული გამოკვლევებით (Delgado et al., 2002; Ates et al., 2007). IL10-592*A - განაპირობებს ანტიმიკობაქტერიულ დაცვას კორეის მოსახლეობაში (Shin et al., 2005), ხოლო IL10-1082*A კი ტუბერკულოზის მოსალოდნელობას განსაზღვრავს კოლუმბიაში (Henao et al., 2006). მორენოსა და თანამშრომლების (Moreno et al.,2007) მიერ შესწავლილი იქნა IL10 მაკოდირებელი გენის -1082, IL10-819 და IL10-592 ალელები, თუმცა, მიღებული შედეგები სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციაში საკმაოდ განსხვავებული აღმოჩნდა.

ანტიტუბერკულოზურ იმუნიტეტში მნიშვნელოვანი როლი აკისრია ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორ 1-ს TGF-b1 (Moore et al., 2001), რომელიც არეგულირებს უჯრედული ზრდისა და გარე მატრიქსის წარმოქმნის პროცესებს და მონაწილეობს იმუნორეგულაციაში ტუბერკულოზის დროს (Wenner and Yan, 2003). აღნიშნული გენის პოლიმორფიზმი შესწავლილი იქნა ჩინეთის, ჰონგ-კონგის, კოლუმბიისა და თურქეთის პოპულაციებში (Niimi et al., 2002; Henao et al., 2006; Oral et al., 2006; Mak et al., 2007), სადაც ტუბერკულოზსა და TGFβ1+869 ალელს შორის ასოციაციური კავშირი ვერ იქნა ნაპოვნი, მაშინ, როცა აღნიშნული გენის TGFβ1+869*T ალელი ირანულ პოპულაციაში განსაზღვრავს ორგანიზმის მდგრადობას მიკობაქტერიული ინფექციის მიმართ (Amirzargar et al., 2006).

თვლიან, რომ ვიტამინ D-ს რეცეპტორის გენი (VDR) რაღაც როლს ასრულებს ინფექციური აგენტების მიმართ ანტიტუბერკულოზური იმუნური პასუხის აქტივაციაში (Prithvi R. et.al. 2011). სანამ ანტიტუბერკულოზურ მკურნალობაში ჩაერთვებოდა ქიმიური პრეპარატები, სანატორიული მკურნალობის განუყოფელი ნაწილი D ვიტამინით მდიდარი რაციონი და მზის სხივების აბაზანები იყო (Evans, 1994). ვიტამინ D_3 -ის სინთეზი დამოკიდებულია კანზე ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებაზე,

რომელშიც მთავარ როლს პიგმენტი მელანინი ასრულებს. მეცნიერთა ვარაუდით, იგი შესაძლოა, გარკვეულწილად განსაზღვრავდეს ტუბერკულოზისადმი ორგანიზმის მგრძნობელობას (Liu et al., 2006). პიგმენტირებულ რასებში, სადაც დაავადება განსაკუთრებით მაღალი პრევალენტობით ხასიათდება, შეინიშნება D ვიტამინის უკმარობა, განსაკუთრებით კი - ნაკლებადმზიანი კლიმატის პირობებში (Wilkinson et al., 2000). ოგვიანებით გამოვლენილი იქნა VDR-ის პოლიმორფული ვარიაციები (Uitterlinden., 2004) და დადგენილ იქნა აღნიშნული გენის პოლიმორფიზმის მგრძნობელობა ოსტეოართრიტის, დიაბეტის, სიმსივნის და კარდიოვასკულარული დაავადებების (Uitterlinden et al., 2004) და ტუბერკულოზის მიმართ (Bellamy et al., 1999). გამოვლენილი იქნა VDR-ის FokI, TaqI, BsmI და ApaI პოლიმორფული ალელები (Bornman et al., 2004). მეტა-ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ VDR-ის პოლიმორფული ვარიაციები სხვადასხვა პოპულაციაში ასოცირდება ტუბერკულოზისადმი მგრძნობელობასთან (Sharma et al., 2011). უილკინსონისა და თანაავტორების აზრით (Wilkinson et al., 2000), ვიტამინ D-ს რეცეპტორი სხვა გენეტიკურ თუ გარემო ფაქტორებთან ერთობლივად განაპირობებს ტუბერკულოზისადმი მდგრადობას

რადგანაც მაკროფაგები ტუბერკულოზური პათოლოგიისას ყველაზე მეტად ჩართული უჯრედებია დაცვის პირველი ხაზის შექმნაში, მეცნიერთა განსაკუთრებული ყურადღება SLC11A1 გენმა მიიქცია.

ბუნებრივ რეზისტენტობასთან ასოცირებული მაკროფაგური ცილის მაკოდირებელი SLC11A1 გენის როლი ტუბერკულოზური ინფექციის დროს. გენი SLC11A11 თავდაპირველად *bcg* გენად იწოდებოდა (Skamene, 1994). იგი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიით ინფიცირებული მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკურ სტრუქტურაში დაავადების მიმართ მგრძნობელობის შესწავლის მიზნით აპრობირებული პირველი გენი იყო და ნაპოვნი იქნა ანომალურად სენსიბილური ხაზის BCG *Salmonella* და *Leishmania* ინფექციის მქონე თაგვებში, სადაც ბაქტერიული ინფექციებისადმი მდგრადობას განაპირობებდა.

SLC11A1 გენი აკოდირებს მაკროფაგების მემბრანაში განვლად ტრანსმემბრანულ ცილას, რომლის ფუნქციას ორვალენტიანი კათიონების (Fe(2+) და Mn(2+), როგორც

პრო- და ეუკარიოტული კატალაზებისა და ზეჟანგების კოფაქტორები) მემბრანული ტრანსპორტი და ფაგოლიზოსომებში იონური სტატუსის შენარჩუნება წარმოადგენს, რაც თავის მხრივ, იწვევს მაკროფაგების აქტივაციას (Nevo, 2006), მასპინძლის ანტიმიკრობული რადიკალების გენერალიზებას და მიკობაქტერიის წინააღმდეგ დამცავი ფერმენტების გამომუშავებას (Blackwell et al, 2000, 2003; Goswami et al, 2001).

ტუბერკულოზთან SLC11A1 გენის ასოციაციური კავშირის შესახებ პირველი ეჭვი მას შემდეგ გაჩნდა, რაც თაგვებში ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგები გამოაქვეყნეს. როდესაც თაგვების ერთ-ერთ ხაზს გაუთიშეს აღნიშნული გენი, ისინი ველური ხაზებისაგან განსხვავებით ისეთი რეზისტენტულები არ აღმოჩნდნენ *M. tuberculosis* მიმართ (North et al., 1999). SLC11A1 გენში მომხდარი კონკრეტული სახის მუტაცია მნიშვნელოვნად ამცირებს ფაგოსომების მომწიფებას და ასიდიფიკაციას. ამდენად, მუტანტური თაგვები უფრო მგრძნობიარენი აღმოჩდნენ ტუბერკულოზის მიმართ (Vidal et al, 1996).

მას შემდეგ, რაც ამ გენის ანალოგი SLC11A1 გენი ადამიანის გენეტიკურ სტრუქტურაშიც იქნა ნაპოვნი კანადური ოჯახის მაგალითზე (რისკ ფაქტორი = ~ 10) (Cellier et al., 1994) და გაირკვა მისი პოლიმორფიზმის ძლიერი ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზისადმი მგრძნობელობაში, ინტერესი კვლავ განახლდა (Greenwood et al., 2000).

გამოვლენილი იქნა ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზის მოსალოდნელობასა და SLC11A1 გენეტიკურ ვარიაციებს შორისაც ადამიანთა პოპულაციებში (Cervino et al., 2000; Takahashi et al., 2008). ამჟამად ცნობილია SLC11A1 გენის ოთხი ვარიაცია (Bellamy et al., 1998), რომლებიც ყველაზე ხშირად გვხვდება ტუბერკულოზური ინფექციებისადმი წინასწარგანპირობებულობის თუ მდგრადობის შესწავლის მიზნით განხორციელებულ კვლევებში. SLC11A1 გენი და მისი პოლიმორფული ვარიაციები ყველაზე მეტად შესწავლილი გენეტიკური ფაქტორია ტუბერკულოზის შემთხვევაში მსოფლიოს სხვადასხვა ეთნიკურ პოპულაციაში (Bellamy et al., 1998; Ryu et al., 2000; Blackwell et al., 2001; Zhang et al., 2005; Li et al., 2006; Liu et al., 2004; Abel & Casanova 2010)

ბოლო დროს გამოქვეყნებული მეტა-ანალიზის შედეგებით, რომელიც ეყრდნობოდა 17 სხვადასხვა კვლევას (Li et al., 2006), ნაჩვენები იქნა, რომ SLC11A1 გენის

4 სხვადასხვა ლოკუსში არსებული პოლიმორფიზმი (5’(GT)n, INT4, 3′UTR, D543N) ასოცირდება ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მგრძნობელობასთან.

აფრიკის და აზიის პოპულაციებში SLC11A1-s 3’UTR, D543N და 5’(GT)n ლოკუსების პოლიმორფიზმი მყარად ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზთან. ინდივიდები, რომლებიც ატარებდნენ აღნიშნულ ლოკუსებში, თუნდაც, ერთნუკლეოტიდიან ცვლილებას, ტუბერკულოზის განვითარების 27%, 61% და 25%-ით მაღალი რისკის ჯგუფებს მიეკუთვნებოდნენ აღნიშნული ლოკუსების შესაბამისად. აზიის პოლულაციებში სამივე ალელი უფრო მაღალი სიხშირის ასოციაციურ კავშირში (39%, 59%, 65%) გამოვლინდა ტუბერკულოზის მიმართ, ვიდრე სხვა რეგიონის წარმომადგენლებში. გენის ზემოთ ჩამოთვლილი ოთხი ვარიაციიდან მხოლოდ 3’UTR-ის პოლიმორფიზმი არაა დაფიქსირებული ტუბერკულოზით დაავადებულ აფრიკულ პოპულაციაში. რაც შეეხება ევროპულ რეგიონს, კვლევების შედეგად შესწავლილ პოპულაციებში აღნიშნული ოთხიდან ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში არც ერთი ლოკუსის პოლიმორფიზმი არ გამოვლენილა, თუმცა, არსებობს ვარაუდი დაბალი სიხშირით (9.3%) მისი არსებობის შესახებ (Li et al., 2006).

მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის პრევალენტობის მაჩვენებლის ზრდასთან ერთად მეცნიერები ახალი გამოწვევის წინაშე დადგნენ (Espinal et al., 2003). არსებული მონაცემები MDR-TB-ის განვითარებაზე მასპინძელი ორგანიზმის გენეტიკური ფაქტორების ზეგავლენის შესახებ ძალზე მწირია, თუმცა, მსგავსი ზეგავლენის არსებობა სრულიად შესაძლებელია. 2005 წელს ზანგისა და მისი თანამშრომლების მიერ დაფიქსირდა, რომ SLC11A1 გენის პოლიმორფიზმი ასოცირდება ტუბერკულოზის მძიმე ფორმასთან (Zhang et al., 2005), ხოლო იაპონიაში ჩატარებული კვლევებით ამ გენის D543N და 30UTR ლოკუსებში მომხდარი ცვლილებები ასოციაციურ კავშირშია MDR-TB-თან იაპონურ პოპულაციაში (Takahashi et al., 2008). აღნიშნულიდან გამომდინარე, შესაძლოა, SLC11A1-ს პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენდეს მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევებზე.

დღეს მეცნიერთა ინტერესი მიმართულია ტუბერკულოზისადმი ორგანიზმის მდგრადობის განმაპირობებელი გენეტიკური ფაქტორებისა და მისი მოქმედების

მექანიზმების გამოვლენისკენ. გენეტიკური მდგრადობის ფაქტორების გარკვევამ, შესაძლოა, ახლო მომავალში მიგვიყვანოს პოპულაციის დონეზე ტუბერკულოზის პრევენციასთან ბუნებრივ მდგრადობაზე პასუხისმგებელი მექანიზმების სტიმულირებით.

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები

II.1. კვლევის მასალა

კვლევა ჩატარებული იქნა ქართული და საქართველოში მცხოვრები აზერბაიჯანული პოპულაციების ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში.

კვლევისას შესწავლილი იქნა ფილტვის ტუბერკულოზის სხვადასხვა ფორმით დაავადებული 415 პაციენტი, რომლებიც შედარებული იქნა ჯანმრთელ დონორულ პოპულაციასთან.

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა პაციენტების ვენური (2მლ) და პერიფერიული (20მკლ) სისხლი. კვლევისთვის სხვადასხვა ეტაპზე გამოყენებული იქნა ერითროციტური მასა, გარეცხილი ერითროციტები; ერითროციტები პლაზმაში, სისხლის შრატში და ფიზიოლოგიურ ხსნარში; პაციენტის სისხლის შრატი და პაციენტის დნმ.

სისხლი შეგროვილი იქნა რანდომულად ორთავე სქესის 17-65 წლის ასაკის პაციენტებიდან. პაციენტთა უმრავლესობა იყო კულტურა-დადებითი.

კვლევა განხორციელდა შემდეგი მიმართულებებით:

1. ტუბერკულოზთან ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების კორელაციური კავშირის გამოსავლენად შესწავლილი იქნა:

- ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული 203 ქართველი პაციენტი, (113 სხვადასხვა ტიპის წამლის მიმართ სენსიტიური, ხოლო 90 ტუბერკულოზის წამლის მიმართ რეზისტენტული ფორმით იყო დაავადებული). საკვლევი ჯგუფების მონაცემები შედარებული იქნა დონორულ (ჯანმრთელ) პოპულაციას-თან (Nagervadze, 2010);
- 92 აზერბაიჯანელი პაციენტი (53 ფ./ტბ. სენსიტიური, 39 ფ./ტბ. წამალრეზისტენტული ფორმით დაავადებული). საკვლევი მასალა შედარებული იქნა დონორულ (ჯანმრთელ) აზერბაიჯანულ პოპულაციასთან (Геноф. геногеогр. Народонос.Т.I. 2000).

2. ტუბერკულოზით დაავადებულთა იმუნური სტატუსის შესასწავლად გამოკვლეული იქნა 120 პაციენტი, რომელთაგან ცალკე საკვლევ ჯგუფებად

გამოიყო: სენსიტიური და რეზისტენტული ტუბერკულოზის, დაავადების სხვადასხვა კლინიკური (კეროვანი, ინფილტრაციული რღვევის ფაზაში, ფიბრო-კავერნოზული) ფორმის მქონე, ასევე, პირველადი და ნამკურნალევი პაციენტები და შედარებული იქნა ჯანმრთელ მოხალისეებთან.

3. ინფექციური დაავადებების მგრძნობელობასთან ასოცირებული SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის რეზისტენტულ ტუბერკულოზთან ასოციაციური კავშირის გამოსავლენად გამოკვლეული იქნა სულ 120 პაციენტი (80 რეზისტენტული და 40 სენსიტიური ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტი).

კვლევები განხორციელდა შემდეგი ლაბორატორიების ბაზაზე:

- ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიის დეპარტამენტთან არსებული იმუნოგენეტიკის სასწავლო-კვლევითი ლაბორატორია;
- ფილტვის დაავადებათა და ტუბერკულოზის ეროვნული ცენტრის ბიოქიმიური ლაბორატორია;
- ალექსანდრეს ტექნოლოგიური საგანმანათლებლო ინსტიტუტის ბაზაზე არსებული სასწავლო-სამეცნიერო ლაბორატორია (საბერძნეთი);
- კომპანია "Bioprobe"-ის სამეცნიერო-დიაგნოსტიკური ლაბორატორია „ბიო-პრობი" (საბერძნეთი).

II.1. კვლევის მეთოდები

II.1.1. იმუნოსეროლოგიური მეთოდები

კვლევისას ვიყენებდით საერთაშორისოდ აღიარებულ იმუნოსეროლო-გიურ მეთოდებს (Parsons, 1985; Judd, 1994):

- ABO სისტემის განსაზღვრის პირდაპირი რეაქცია მონოკლონური ანტისხეულების (ანტი-A და ანტი-B) გამოყენებით;

- რეზუს სისტემის ანტიგენების განსაზღვრა

ა) ექსპრეს-მეთოდი უნივერსალური რეაგენტების გამოყენებით;

ბ) ექსპრეს-მეთოდი პლანშეტზე სრული ფორმის ანტისხეულებით;

- MN და Kell სისტემის ანტიგენების განსაზღვრა ექსპრეს-მეთოდით უნივერსალური მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით (Voak, 1986, 1989).

მუშაობისას ვიყენებდით შემდეგი სპეციფიკურობის მქონე ტესტ-სისტემებს: ანტი -AB, -B, -A, -D, -CD(G), -C, -c, -E, -Ce, -e, -K, -M, -N (Messeter et al., 1984; Watkins et al., 1988; ООО «Гемостандарт», Москва), სტანდარტულ 0(I), A(II), B(III), AB (IV) შრატებს (გამოყენებული რეაქტივების ტიტრი არ იყო 1:32-ზე დაბალი) (Voak, 1999). (სურ.2-3).

სურ. 2-3. სისხლის ჯგუფების ტიპირება მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით

II.1.2. ბიოსტატისტიკური ანალიზის მეთოდები

AB0 სისტემის გენების ალელების გავრცელების სიხშირეს ვთვლიდით ბერშტეინის (F.Bernstein) მიერ შემოთავაზებული ფორმულით, რომელიც გამოიყენება სამალელიანი გენეტიკური სისტემის კვლევისას. I^0, I^A და I^B გენების სიხშირე მოცემულ შემთხვევაში აღნიშნულია ***r, p*** და ***q*** ასოებით:

$$r = \sqrt{O}$$

$$p = 1 - \sqrt{A+O}$$

$$q = 1 - \sqrt{B+O}$$

სადაც 0, A და B – 0(I), A(II) და B(III) ჯგუფის მატარებელ ადამიანთა თანაფარდობაა საკვლევ ობიექტთა საერთო რაოდენობასთან მიმართებაში.

Rh სისტემის გენებისა და ჰაპლოტიპების სიხშირე გამოთვლილი იქნა შემდეგი ფორმულების გამოყენებით:

1. $\boldsymbol{D} = 1 - \sqrt{dd}$
2. $\boldsymbol{C} = 1 - \sqrt{cc}$
3. $\boldsymbol{E} = 1 - \sqrt{ee}$
4. $\boldsymbol{c} = 1 - \sqrt{CC}$
5. $\boldsymbol{e} = 1 - \sqrt{EE}$
6. $\boldsymbol{d} = 1 - \sqrt{\boldsymbol{D}}$

სადაც D, C, E, c, e გენების მატარებელ პირთა რაოდენობაა საკვლევი მასალის რაოდენობასთან თანაფარდობაში; dd, cc, ee, CC და EE – შესაბამისი ფენოტიპების სიხშირე. Rh ჰაპლოტიპების სიხშირე გამოთვლილ იქნა მოურანტის (A. E. Mourant) მიერ შემოთავაზებული ფორმულით:

1. $\boldsymbol{cde} = \sqrt{ccddee}$
2. $\boldsymbol{Cde} = \dfrac{Ccddee}{2cde}$
3. $\boldsymbol{cdE} = \dfrac{ccddEe}{2cde}$
4. $\boldsymbol{cDe} = \dfrac{ccDee}{2cde}$
5. $\boldsymbol{cDE} = \sqrt{ccDEE + cdE^2} - \boldsymbol{cdE}$
6. $\boldsymbol{CDe} = \sqrt{CCDee + Cde^2} - \boldsymbol{Cde}$
7. $\boldsymbol{CDE} = \dfrac{CCDEe}{2(CDe + cde)}$

სადაც ccddee, Ccddee, ccddEe, ccDee, CCDee და ccDEE – შესაბამისი ფენოტიპების სიხშირეა.

RhD და Kell სისტემის ალელების კონცენტრაციის გამოსათვლელად გამოვიყენეთ შემდეგი ფორმულები:

$$q = \sqrt{\frac{n_{aa}}{N}},$$

$$p = 1 - q$$

სადაც n_{aa} აღნიშნული ლოკუსების მიხედვით რეცესიული ჰომოზიგოტებია (dd და kk); N - გამოკვლეულ პირთა საერთო რაოდენობა.

MN სისტემის ალელების კონცენტრაციის დასადგენად ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა შემდეგი ფორმულები:

$$P = \frac{n_A + \frac{1}{2} n_{AB}}{N},$$

$$q = \frac{n_B + \frac{1}{2} n_{AB}}{N}$$

სადაც n_A – M ფენოტიპის მატარებელთა რაოდენობაა, n_{AB} - MN ფენოტიპებისა, ხოლო n_B - N ფენოტიპის მატარებელთა რაოდენობაა.

ცდომილებები გამოთვლილ იქნა ფორმულით:

$$M = \sqrt{P(100 - P)/n} \quad \text{(Урбах, 1975)}$$

სადაც P – ანტიგენების სიხშირეა % -ში, n – საკვლევი ობიექტების რაოდენობა.

II.1.3. კვლევის მოლეკულურ-ბიოლოქიმიური მეთოდები

SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის შესწავლისა და ფილტვის ტუბერკულოზის მულტირეზისტენტულ ფორმებთან შესაძლო ასოციაციური კავშირების გამოვლენის მიზნით გამოყენებული იქნა პოლიმერული ჯაჭვური (PCR) და რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმის (RFLP) რეაქციები. ექსპერიმენტი მოიცავდა შემდეგ ეტაპებს:

1. დნმ-ის ექსტრაქცია;

2. პრაიმერების დიზაინი;

3. პოლიმერული ჯაჭვური რეაქცია (PCR);

4. რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმი (RFLP);

5. აგაროზას გელ-ელექტროფორეზი.

II.1.3.1. დნმ-ის ექსტრაქცია

დნმ-ის ექსტრაქციისთვის შერჩეული იქნა "ინვიტროგენის" მიერ წარმოებული „PureLink™ Genomic DNA Kits" კიტი სისხლის ნიმუშებისთვის, კატალოგის ნომრით - K1820-01, K1820-02, K1821-04.

დნმ-ის გამოყოფას ვახდენდით პაციენტებიდან აღებული 200 მკლ ვენური სისხლიდან (სურ. 4-5).

სასურველი რაოდენობის დნმ-ის მისაღებად შევარჩიეთ მეთოდიკა, რომელიც მოიცავს შემდეგ თანმიმდევრულ პროცედურებს:

I. <u>ლიზატას მომზადება.</u> - უჯრედების ლიზისი

- სტერილურ ეპინდორფებში ვათავსებდით 200 მკლ სისხლს;
- ვამატებდით პროტეინკინაზა K 20 მკლ;
- ვამატებდით რნმ-აზას 20 მკლ-ს;
- ნარევს ფრთხილად ვურევდით და ვაჩერებდით 2 წთ ინკუბაციისთვის;
- ვამატებდით 200 მკლ PureLink™ გენომურ ლიზისურ/შემბოჭავ ბუფერს და ვურევდით ჰომოგენური მასის მიღებამდე;
- ვაჩერებდით 10 წუთის განმავლობაში 55°C-ზე წყლის აბაზანაში;
- ვამატებდით 200 მკლ 96-100% ეთანოლს და ვანჯღრევდით ~5 წმ ჰომოგენური სითხის მიღებამდე.

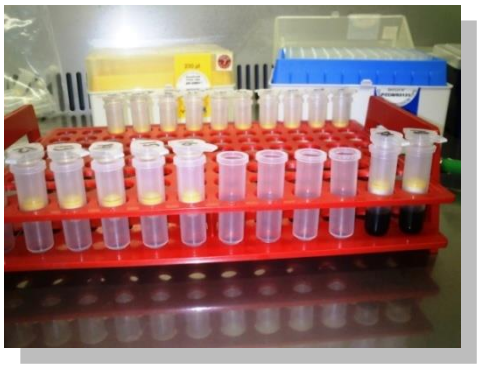
შემდეგ ეტაპზე გამოვიყენეთ:

- ლიზატა;
- სტერილური 1.5 მლ-იანი მიკროცენტრიფუგის სინჯარები;
- მიკროცენტრიფუგა - 10 000 ბრუნზე მაღალი სიხშირის;

- სტერილური წყალი - pH 7.0-8.5 ან დამლექავი ბუფერი;
- PureLink™ გენომური გამრეცხი ბუფერი - 1 და 2;
- PureLink™ გენომური გამომლექი ბუფერი;
- PureLink™ ფილტრიანი სვეტები;
- PureLink™ პლასტიკური სინჯარები ფილტრიანი სვეტების მოსათავსებლად;

II. <u>დნმ-ის შებოჭვა</u> - ამ ეტაპზე ლიზატა მუშავდება სპეციფიკური დნმ-ის შემბოჭველი ბუფერით:

- დნმ-ის შემცველი ლიზატა გადავიტანეთ ფილტრიან სვეტში (~640მკლ);
- დავამატეთ PureLink™ გენომის ლიზისური/შემბოჭველი ბუფერი;
- დავაცენტრიფუგეთ 10 000 ბრუნზე 1წთ-ის განმავლობაში;
- გაფილტრული სითხე გადავღვარეთ, ფილტრიანი სვეტი გადავიტანეთ ახალ მიკროცენტრიფუგის სინჯარაში.
-



სურ. 4-5 დნმ-ის ექსტრაქციის პროცესი.

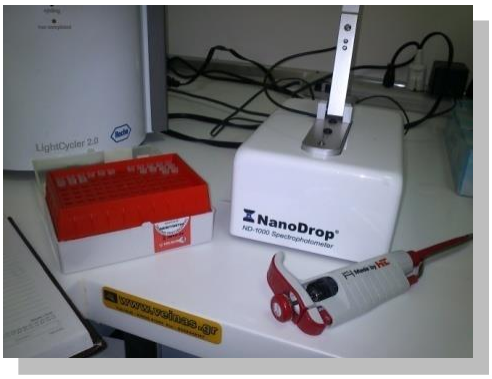
III. <u>დნმ-ის გარეცხვა:</u> დნმ ვრეცხავდით ორი ტიპის (1 და 2) გამრეცხი ხსნარით. ისინი უზრუნველყოფენ დნმ-ის შემცველი ლიზატიდან უჯრედის კომპონენტების ნარჩენების და რნმ-ის ჩამოცილებას. სინჯარის ფილტრიან სვეტში ვასხამდით 500 მკლ გამრეცხ ბუფერს-1 და ვაცენტრიფუგებდით 10 000 ბრუნზე 1წთ-ის განმავლობაში, ოთახის ტემპერატურაზე;

- გაფილტრულ სითხეს ვღვრიდით, ფილტრიანი სვეტები გადაგვქონდა ახალი მიკროფუგის სინჯარაში;

- ვამატებდით 500 მკლ გამრეცხ ბუფერს-2, ვაცენტრიფუგებდით 3 წთ-ის განმავლობაში, მაქსიმალურ სიჩქარეზე ოთახის ტემპერატურის პირობებში.

IV. დნმ-ის გამოლექვა - სინჯარის ფილტრის მიერ შებოჭილი დნმ-ის გამოლექვა მოვახდინეთ სპეციფიკური გამომლექი ბუფერის საშუალებით. გამოვიყენეთ გამოლექვის ორი ეტაპი: პირველი 100 მკლ (დნმ-ის გამოსავლიანობა 80-85%), ხოლო მეორე - 50 მკლ მოცულობით (გამოსავლიანობა 10-15%).

დნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა და მისი განზავება. დნმ-ის ექსტრაქციის შემდეგ მისი რაოდენობის განსაზღვრისთვის გამოყენებული იქნა ულტრათა-ნამედროვე, სრულსპექტრიანი (220-750 ნმ) სპექტროფოტომეტრი Nano-Drop ND-1000 (სურ. 6-7).



სურ. 6-7. დნმ-ის რაოდენობის განსაზღვრა

პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის განსახორციელებლად შერჩეული იქნა დნმ-ის ოპტიმალური კონცენტრაცია 10 ნგ/მკ.ლ-ზე, რისთვისაც თითოეული საანალიზო ნიმუში განვაზავეთ ტრის აცეტატის ედტა-ს (ეთილენდიამინტეტრააცეტატის მჟავა) (TAE) გამოყენებით. სასურველ კონცენტრაციამდე განზავებისთვის გამოვიყენეთ ტორსიული კალკულატორი, რომელიც დამყარებულია მოცულობისა და კონცენტრაციის შემდეგ პრინციპზე:

$$C_1V_1 = C_2V_2 \qquad V_2 = C_1V_1 / C_2$$

სადაც C_1 და V_1 არის საანალიზო ნიმუშის/ხნარის საწყისი კონცენტრაცია და მოცულობა, ხოლო C_2 და V_2 საანალიზო ნიმუშის საბოლოო მოცულობა და კონცენტრაცია.

II.2.3.2. პრაიმერების დიზაინი

გენთა ელექტრონული ბაზიდან (NCBI) ავიღეთ SLC11A1 გენის (2q 36.1) ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა და დავგეგმეთ D543N ლოკუსის (მე-15 ეგზონი) შესწავლისთვის საჭირო პრაიმერები სტანდარტული წესების შესაბამისად (Innis and Gelfand, 1991):

შინაარსიანი პრაიმერი: **5´GTGAGACGACAGACAAATGTAGT3´**

უშინაარსო პრაიმერი: **5´GGTACCGTCCAGCTGAGA3´**

II.2.3.3. პოლიმერული ჯაჭვური რეაქცია

PCR ოპტიმიზაცია

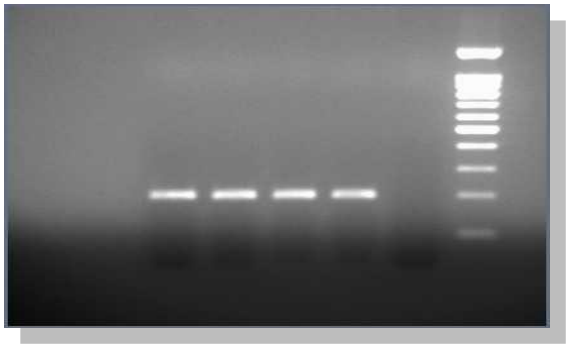
დნმ-ის ამპლიფიცირებისთვის გამოვიყენეთ პოლიმერული ჯაჭვური რეაქცია (PCR). საკვლევი ნიმუშების დნმ-ის სასურველი რაოდენობის მისაღებად მოვახდინეთ PCR რეაქციის სტანდარტული პროტოკოლის მოდიფიცირება/ ოპტიმიზაცია. ოპტიმიზაციის პირველ ეტაპზე შევარჩიეთ რეაქციისთვის საჭირო რეაგენტების ოპტიმალური კონცენტრაციები. რეაქციის მოცულობა შეადგენდა 20 მკ.ლ-ს თითოეული საანალიზო ნიმუშისთვის.

რეაგენტები	**რაოდენობა (მკლ)**
ბუფერი	2
ნუკლეოტიდების ნარევი	2
პრაიმერების ნარევი	0,8
ორმაგად დისტილირებული H_20	6,1
Taq პოლიმერაზა	0,1
$MgCl_2$	6
დნმ	3
	20 მკ.ლ

PCR-ის ოპტიმიზაციის შედეგად შევარჩიეთ ამპლიფიკაციისთვის ყველაზე ხელსაყრელი პირობები დნმ-ის საჭირო რაოდენობის მისაღებად:

	$94^0C \rightarrow 2$ წთ	
დენატურაცია	$94^0C \rightarrow 20$ წმ	
გამოწვა	$56^0C \rightarrow 30$ წმ	40 ციკლი
ელონგაცია	$72^0C \rightarrow 20$წთ	
	$72^0C \rightarrow 2$ წთ	

PCR რეაქციის შემდეგ ამპლიფიცირებული დნმ-ის ნიმუშებს ვუშვებდით აგაროზას გელის ელექტროფორეზზე და ვამოწმებდით ტრანსილუმინატორში (სურ.8).



სურ. 8. PCR პროდუქტი გელზე

II.2.3.4. რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმი (RFLP)

SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის გამოსავლენად ამპლიფიცირებული დნმ-ის ნიმუშები რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმის მეთოდის (RFLP) გამოყენებით დამუშავდა NEB-ის (new England Biolabs) რესტრიქციული ფერმენტით - Hpy188I, რომელიც საძიებელ რეგიონში ახდენს AG და GG ნუკლეოტიდური წყვილების შეცნობას და მათ შორის არსებული წყალბადური და კოვალენტური ბმების გახლეჩას, რის შედეგადაც მიიღება დნმ-ის ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმი (სურ.9):

5′... TCNGA ...3′
3′... AGNCT ...5′

სურ.9. Hpy 188I-ის რესტრიქციული საიტი

ოპტიმიზაციის გზით შევარჩიეთ ფერმენტის აქტივაციისთვის საუკეთესო პირობები. RFLP რეაქციის მოცულობა შეადგენდა 50 მკლ-ს:

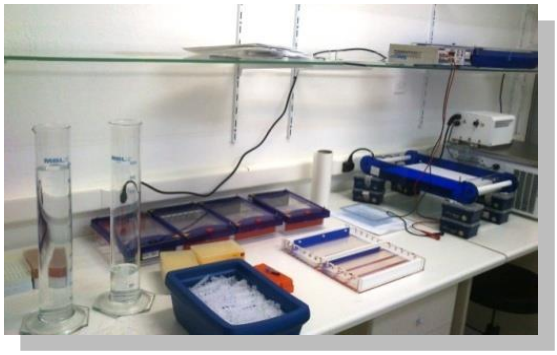
რეაგენტები	**მოცულობა (µl)**
• ამპლიფიცირებული დნმ	10
• რესტრიქტაზა - Hpy 188I	1
• 10xNEB ბუფერი	1
• ორმაგად დისტილ. H_2O	38
	50 µl

რეაქცია განხორციელებული იქნა წყლის აბაზანაში 37^{0}C-ზე ერთი საათის განმავლობაში ინკუბირებით. ინკუბაციის შემდეგ ფერმენტის დეაქტივაციისთვის საკვლევ მასალას ვაჩერებდით 80^{0}C-ზე 20 წუთის განმავლობაში. შემდგომ ეტაპზე საანალიზო მასალას ვღებავდით და ვამოწმებდით გელ-ელექტროფორეზით.

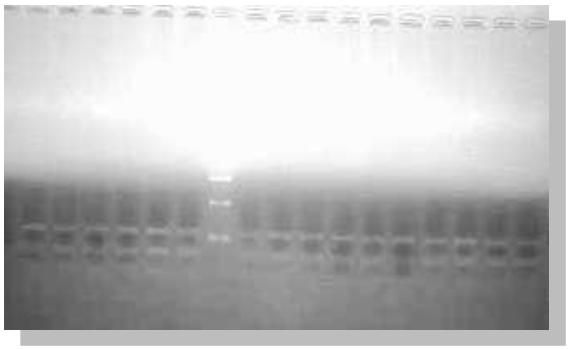
II.2.3.5. აგაროზას გელ-ელექტროფორეზი

ელექტროფორეზისთვის ვიყენებდით ჩვეულებრივ აგაროზას და მაღალი მგრძნობელობის ულტრა - სუფთა „აგაროზა 1000“-ს. შერჩეული იქნა გელის ოპტიმალური სიმკვრივე, ბუფერული სისტემები, გელის სახეობა და სისქე. ელექტროფორეზის ბუფერად ვიყენებდით ტრის-ბორატის ედტას (TBE). ელექტროფორეზისთვის ვიყენებდით აგაროზას 2%-ან გელს; დნმ-ს ვიზუალიზაცისთვის აგაროზას გელზე ვამატებდით ფლუორესცენციულ ეთიდიუმის ბრომიდის 0.5 მკგ/მლ საღებავს გელის ყოველ 100 მლ-ში წინასწარ შეტანით. გელზე ვუშვებდით ამპლიფიცირებული დნმ-ის 10 მკლ 5 მკლ საღებავთან ერთად. დნმ-ის საზომად ვიყენებდით 100 ნ.ფ. სტანდარტს. ელექტროფორეზი გრძელდებოდა 1 სთ-ის განმავლობაში 110ვ ძაბვაზე. ელექტროფორეზის დასრულების შემდეგ გელს

ვამოწმებდით ულტრაიისფერი სხივების ქვეშ ტრანსილუმინატორში (Bio-Rad) (სურ. 10-11).



სურ. 10. გელ-ელექტროფორეზი
.



სურ. 11. დნმ-ის ვიზუალიზაცია აგაროზა 1000-ის გელზე

II.2.4. იმუნოლოგიური ანალიზის მეთოდები

ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთა იმუნური სტატუსის დასადგენად გამოყენებული იქნა იმუნოტურბიდიმეტრული და იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდები, რომელთა საშუალებით გამოვლენილი იქნა ანტიტუბერკულინური ჯამური და იმუნოგლობულინების (IgA, IgM, IgG) საერთო დონე ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთა საკვლევ ნიმუშებში.

II.2.4.1. იმუნოტურბიდიმეტრული მეთოდი

თითოეული პაციენტის საკვლევ ნიმუშში (სისხლის შრატი) არსებული ცალკეული იმუნოგლობულინის - IgA, IgM, და IgG-ს საერთო დონის გამოვლენა მოხდა იმუნოტურბიდიმეტრული მეთოდით ბიოქიმიური ანალიზატორის - Humalyser 2000-ის გამოყენებით.

ცალკეული იმუნოგლობულინისთვის (IgA, IgM, IgG) იმუნოტურბიდიმეტრში მოვახდინეთ დაკალიბრება სტანდარტული კალიბრატორების გამოყენებით, რომელთა საკალიბრო მრუდზეც მოხდა საკვლევი პაციენტების ნიმუშების წაკითხვა.

კალიბრაციისას გამოყენებული იქნა:

- 5 კალიბრატორი+1 ნულოვანი 10 მკლ
- ბუფერი 500 მკლ
- ანტი IgA, IgM, IgG შრატი 500 მკლ

იმუნოტურბიდომეტრული ანალიზის მეთოდი მოიცავდა რეაგენტებს შემდეგი თანაფარდობით:

რეაგენტები	**მოცულობა მკ.ლ**
• ბუფერი	500
• ანტიშრატი	500
• საკვლევი ნიმუში	10
	1010 მკ.ლ

პროცედურა:

8,5%–იან პოლიეთილენგლიკოლის (pH-7,2) შემცველ ტრის-ბუფერში ვაზავებდით სტანდარტულ ხსნარებს (კალიბრატორები) და საკვლევ ნიმუშებს. თითოეულ სინჯარას ვამატებდით ანტიგლობულინურ ხსნარს, რომელიც შედგებოდა ტრის-ბუფერისა და ცხვრის ანტიშრატისაგან, თითოეული იმუნოგლობულინისათვის (ანტი–IgA, ანტი–IgG, ანტი–IgM) - ცალ-ცალკე, ვაინკუბირებდით 37^{0}C-ზე 10 წთ-ის განმავ-ლობაში. კალიბრატორები და ნიმუშში არსებული იმუნოგლობულინები იწვევდნენ აგლუტინაციას ანტი–ადამიანის იმუნოგლობულინთან რეაგენტის ანტიშრატში. აგლუტინაციის ხარისხი საკვლევი პაციენტის ნიმუში-იმუნოგლობულინების კონცენტრაციის პროპორციული იყო და ისაზღვრებოდა ტურბიდომეტრულად.

შედეგებს ვითვლიდით სპექტროფოტომეტრულად 340 ნმ ტალღის სიგრძეზე HUMALYSER 2000-ის აპარატით (სურ. 12):

სურ. 12. HUMALYSER 2000

II.2.4.2 იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდი

შრატში სპეციფიკური ანტიტუბერკულინური ჯამური ანტისხეულების (IgM+IgG+ IgA) გამოსავლენად გამოყენებული იქნა არაპირდაპირი იმუნოფერმენტული ანალიზი (ELISA).

ანალიზი ტარდებოდა 96-ფოსოიან ბრტყელძირიან პლანშეტზე, რომლის ფსკერზეც წინასწარ დატანილი იყო ანტიტუბერკულინური ანტისხეულები.

რეაქციისთვის გამოყენებული იქნა:

- 96-ფოსოიანი პლანშეტი, რომელზეც დატანილი იყო სპეციფიკური ანტიტუბერკულინური ანტიგენი;
- ნიმუშების გასაზავებელი სითხე PBS/BSA (კარბონატ-ბიკარბონატული ხსნარი) და ბუფერული, რომელიც შეიცავს < 0.1 % NaN_3;
- ფერმენტ–კონიუგატი HRP-მონიშნული ანტი–ადამიანის თხის IgG /-IgM /-IgA;
- სუბსტრატ - ქრომოგენი (3, 3’, 5, 5’ ტეტრამეთილბენზიდინი);
- გამრეცხი ხსნარი (10 x კონცენტრირებული) PBS/Tween;
- 6 სტანდარტული კალიბრატორი;
- მაბლოკირებელი ხსნარი - 0.5 M გოგირდმჟავა.

პროცედურა:

1. მიკროპლანშეტის პირველ ფოსოს ვტოვებდით ცარიელს, ხოლო მეორედან მეშვიდე ფოსოებში ვათავსებდით 50 მკლ საკალიბრო ხსნარებს, კონცენტრაციის ზრდადობის მიხედვით, ხოლო დანარჩენ ფოსოებში - წინასწარ განზავებულ საკვლევ ნიმუშებს (შრატებს) 50 მკლ მოცულობით. ნიმუშებს ვაზავებდით 1:101 კარბონატ-ბიკარბონატული (კბბ) ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 1%-იან კაზეინს. მისი საშუალებით ვახდენდით ფოსოების ბლოკირებას არასპეციფიკური დაკავშირებების თავიდან ასაცილებლად;

2. პლანშეტს ვაფარებდით სპეციალურ საიზოლაციო პოლიეთილენის ნაჭერს და ვაინკუბირებდით ოთახის ტემპერატურაზე (25^{0}C-ზე) ერთი საათის განმავლობაში;

3. ინკუბაციის შემდეგ შრატიდან არასპეციფიკურად დაკავშირებული კომპონენტების მოსაცილებლად მიკროპლანშეტს ვრეცხავდით ხუთჯერ ფოსფატური ბუფერით, რომელიც შეიცავდა 0.05% Tween-20 ხსნარს, რისთვისაც თითოეულ ფოსოში ვამატებდით 400 მკლ მოცულობის გამრეცხ ხსნარს;

4. გარეცხვის პროცედურის შემდეგ პლანშეტის თითოეულ ფოსოს (პირველის გარდა) ვამატებდით 100 მკლ წინასწარ განსხავებულ ტუტე-ფოსფატაზათი მონიშნულ ანტი–ადამიანის წინააღმდეგ მიმართულ ანტისხეულებს ანუ კონიუგატის ხსნარს და ვაინკუბირებდით 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე;

5. ინკუბირების შემდეგ კვლავ ვრეცხავდით გამრეცხი ხსნარით ხუთჯერ;

6. შრატში ანტიმიკობაქტერიული ანტისხეულების არსებობის შემთხვევაში, ტუტე ფოსფატაზათი მონიშნული ანტი–ადამიანის ანტისხეულები უკავშრდებოდნენ პლანშეტის ფოსოებს;

7. ბოლო ეტაპზე ფერმენტული რეაქციისთვის თითოეულ ფოსოში (კონტროლის ჩათვლით) ვასხამდით 100 მკლ სუბსტრატს, რომელიც შეიცავდა $MgCl_2$ და p-ნიტროფენილფოსფატიდს კარბონატ-ბიკარბონატულ ბუფერში.

საკვლევი ანტისხეულების რაოდენობა დაკავშირებული კონიუგატის რაოდენობის პროპორციული იყო. ის განისაზღვრებოდა ფოსფატაზას ფერმენტული აქტივობით, რაც სუბსტრატთან ურთიერთქმედებისას მას ყვითლად ღებავდა. ეს რეგისტრირდება სპექტროფოტომეტრულად. ოპტიკური სიმკვრივე იზომებოდა სპექტროფოტომეტრ „Humareader Single”-ზე (გერმანია) 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე. ანალიზი ტარდებოდა “Вектор Бест”-ის ფირმის კომერციული რეაქტივების ნაკრებით. დუბლიკატებისათვის ვთვლიდით საშუალო არითმეტიკულს.

თავი III. კვლევის შედეგები

III.1. filtvis tuberkulozis sensitiuri da wamalrezistentuli formebis asocireba AB0, Rh-Hr, Kell, MN sistemis eriTrocitur jgufur antigenebTan

qarTul populaciaSi

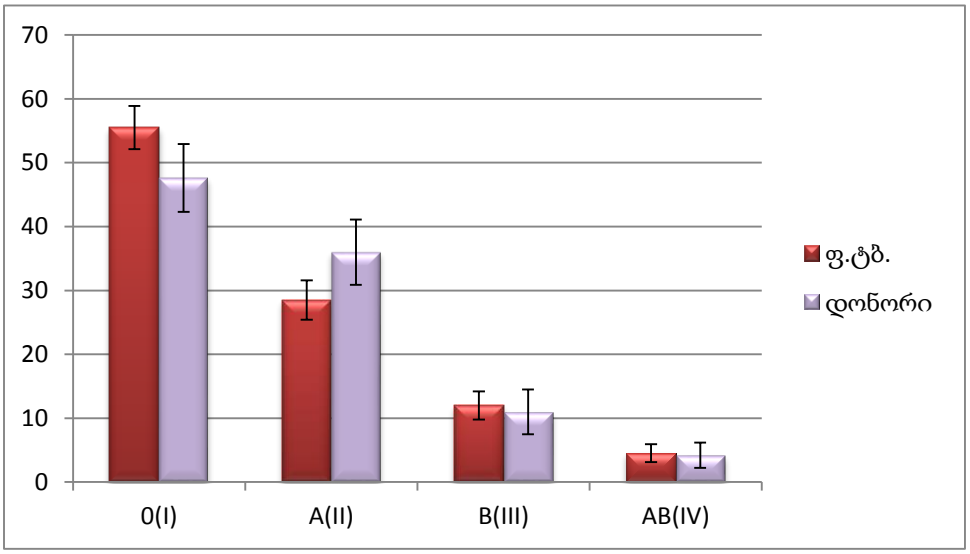
100 წელზე მეტი გავიდა მას შემდეგ, რაც დადგენილი იქნა, რომ განსხვავებულ რასებსა და ეთნოსებს ტუბერკულოზის მიმართ განსხვავებული მგრძნობელობა ახასიათებთ და რადგან მგძნობელობის განსხვავებულ ფაქტორებს ატარებენ (Budd,1867). საქართველოს ტერიტორიაზე მცხოვრები ეთნიკური ჯგუფები ამ დრომდე შესწავლილი არ იყო. ჩვენს მიერ პირველად იქნა გამოკვლეული იმუნოგენეტიკური მარკერების გავრცელების თავისებურებანი [ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (AB0, Rh-Hr, Kell, MN) ანტიგენები, ფენო- და გენოტიპური ჯგუფები, ალელები და ჰაპლოტიპები] ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში.

კვლევის პირველ ეტაპზე შევეცადეთ, დაგვედგინა ფილტვის ტუბერკულოზურ (ყველა ტიპის ტუბერკულოზი) დაავადებასთან ზემოხსენებული იმუნოგენეტიკური მარკერების ასოციაციური კავშირები. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული ყველა პაციენტის მონაცემი დამუშავებული იქნა სტატისტიკური ანალიზის მეთოდებით დაავადებისადმი მგრძნობიარე ფენოტიპების, ალელების თუ ჰაპლოტიპების გამოსავლენად და შედარებული იქნა ჯანმრთელ (დონორულ) პოპულაციასთან.

მიუხედავად იმისა, რომ ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში სისხლის ერითროციტული ჯგუფური ანტიგენების გავრცელება საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი მსოფლიოს პოპულაციებში, ინფორმაცია დაავადების სენსიტიური და რეზისტენტული ფორმების ერითროციტურ ჯგუფურ ანტიგენებთან ასოციაცირების

შესახებ სამეცნიერო ლიტერატურაში თითქმის არ მოიპოვება. შეუსწავლელია საქართველოში მცხოვრები სხვადასხვა ეთნიკური წარმოშობის პაციენტებიც. ამიტომ, კვლევის მეორე ეტაპზე პაციენტები დაყოფილი იქნა ორ - წამლის მიმართ სენსიტიურ და წამალრეზისტენტულ საკვლევ ჯგუფებად. შესწავლილ იქნა ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების გავრცელების თავისებურებები თითოეულ საკვლევ ჯგუფში.

სისხლის ABO სისტემის ჯგუფური ანტიგენების მიხედვით დაავადებული პოპულაციის კვლევისას მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავების შედეგად გამოვლინდა სისხლის O(I) (55.5%±3,4) ფენოტიპური ჯგუფის მაღალი სიხშირე ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით მაღალი სიხშირით გვხვდება B(III) (12%±2,2) ფენოტიპური ჯგუფი. ხოლო დონორებში მაღალი სიხშირით A(II) (36%±5.1) ფენოტიპური ჯგუფი არის წარმოდგენილი (დიაგრ.4). ამ მხრივ აღნიშნული მონაცემი ემთხვევა რიგი სხვა ავტორების მონაცემებს (Platonova, 1997; Nagervadze et al., 2006).

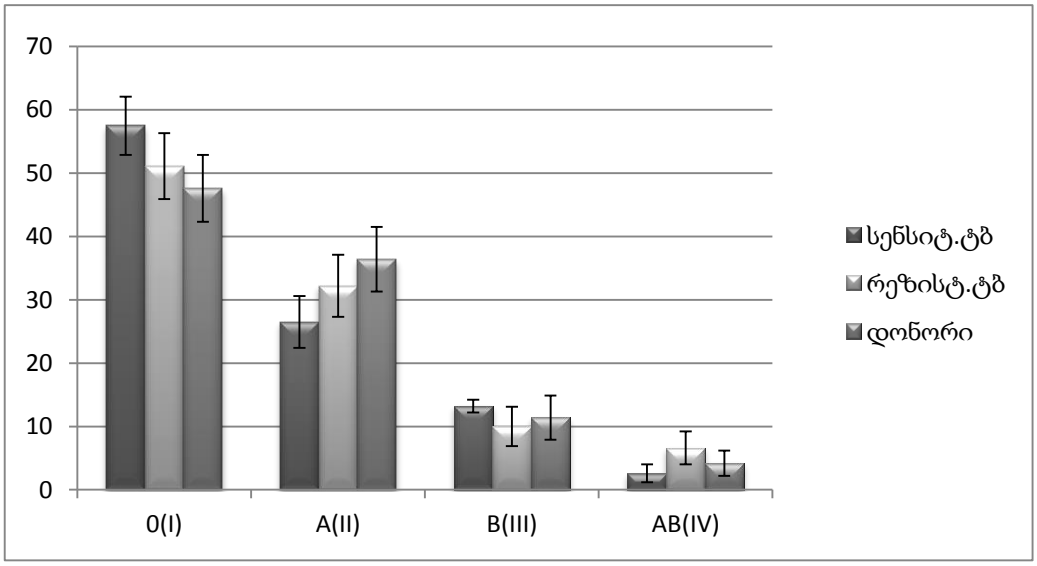


დიაგრ. 4. ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ ქართულ პოპულაციაში

დაავადების სენსიტიურ ფორმაში დაფიქსირდა O(I) (57.5±4,6) და B(III) (13.4±1,0) ფენოტიპური ჯგუფების საგრძნობლად მაღალი სიხშირე დონორებთან (O(I)-47,6±5,3; B(III)-11,4±3,3) შედარებით. წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევაში

მაღალი სიხშირით მხოლოდ O(I) ფენოტიპური ჯგუფი (51,1±5,2) დაფიქსირდა, ხოლო B(III) ჯგუფის შემთხვევაში არ გამოვლინდა კორელაცია (დიაგრ.5).

აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული O(I) და B(III) ჯგუფის ფენოტიპის, ხოლო წამალრეზისტენტული ფორმის შემთხვევაში კი მხოლოდ O(I) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი ინდივიდები წარმოადგენს დაავადების მაღალი რისკის ჯგუფებს.



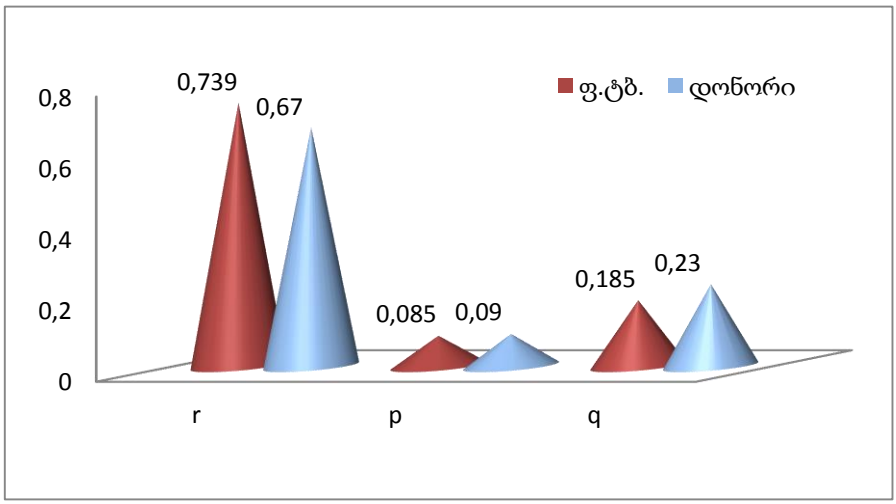
დიაგრ. 5. ABO სისტემის ფენოტიპური ჯგუფების გავრცელების თავისებურებანი რეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ ქართულ პოპულაციაში

ზემოთ აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფების სიხშირის მაღალი მაჩვენებელი (1.207-ჯერ მაღალი სენსიტიურ და 1.07-ჯერ მაღალი წამალრეზისტენტულ ფორმაში) ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში დონორებთან შედარებით, შესაძლებელია, გამოწვეული იყოს ქართული პოპულაციისთვის დამახასიათებელი თავისებურებით.

იმუნოსეროლოგიური ანალიზით მიღებული შედეგების სტატისტიკური კვლევის მეთოდებით დამუშავების შედეგად გამოთვლილი იქნა ABO სისტემის ფენოტიპთა მაკოდირებელი r(O), p(A) და q(B) ალელების სიხშირე.

კვლევის შედეგად დაფიქსირდა r(O) ალელის სარწმუნოდ მაღალი (0,739) კონცენტრაცია ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში დონორულ

პოპულაციასთან შედარებით, სადაც აღნიშნული ალელის სიხშირე 0,69-ის ტოლია და იგი 1,07-ჯერ ნაკლებია დაავადებულ პოპულაციასთან შედარებით. რაც შეეხება p(A) ალელს, იგი თითქმის თანაბარი სიხშირითაა დაავადებულ და დონორულ პოპულაციაში. q(B) ალელის მაღალი (0,23) სიხშირე დონორულ პოპულაციაშია წარმოდგენილი, ხოლო დაავადებულში კი 1.24-ჯერ ნაკლებია (0,18) (დიაგრ. 6):



დიაგრ. 6. ABO სისტემის ანტიგენების მაკოდირებელი ალელების გავრცელების თავისებურებანი ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში

მსგავსი მაჩვენებელი დაფიქსირდა დაავადების ორივე ფორმის დროს. როგორც სენსიტიურ, ისე წამალრეზისტენტულ პაციენტებში მათი გავრცელების სიხშირე თითქმის თანაბარია. სენსიტიური ტუბერკულოზის დროს r ალელის კონცენტრაცია 1,11-ჯერ (0.75), ხოლო წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის დროს კი 1.05-ჯერ მაღალი (0.71) აღმოჩნდა დონორებთან შედარებით, სადაც აღნიშნული ალელის გავრცელების მაჩვენებელი 0.67-ის ტოლია (ცხრ.1).

მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, დამაჯერებლად შეიძლება ითქვას, რომ ფილტვის ტუბერკულოზი ასოციაციურ კავშირში იმყოფება მე-9 ქრომოსომაში (9q34.1-34.2) არსებულ გენურ ლოკუსთან, რომელიც განსაზღვრავს სისხლის ABO სისტემის ფენოტიპებს. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, სენსიტიური ტუბერკულოზისადმი მაღალი სენსიბილობის ჯგუფს მიეკუთვნება ABO სისტემის სისხლის O(I) ან B(III)

ფენოტიპური ჯგუფის და r ალელის მატარებელი ინდივიდები. ხოლო რეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევაში კი სისხლის O(I) ფენოტიპური ჯგუფის და r ალელის მატარებლები.

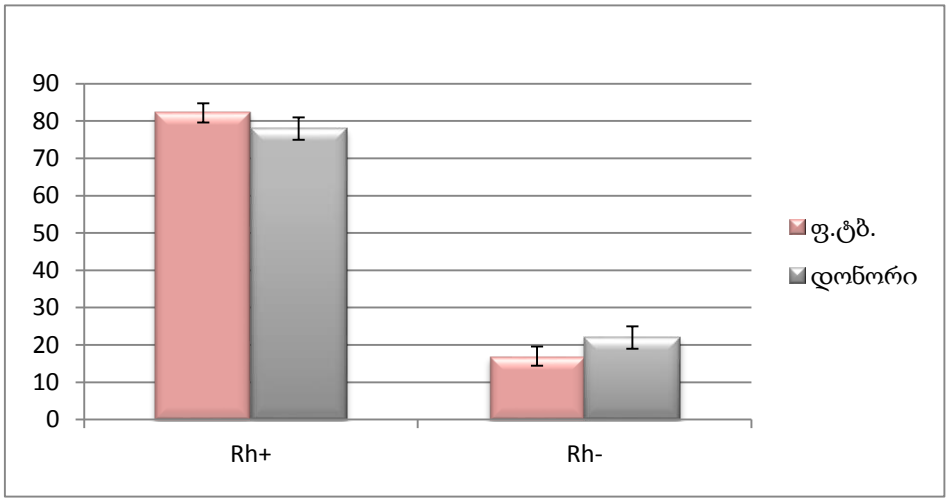
გენეტიკური მარკერები	*ალელები*	*საკვლევი ობიექტები*		
		სენსიტიური ტბ.	*წამალ.რეზისტ. ტბ.*	*დონორები*
ABO	r	0.75	0.71	0.67
	p	0.09	0.09	0.09
	q	0.17	0.22	0.23
		n= 90	n=113	n=485

ცხრილი 1. ABO სისტემის ფენოტიპების მაკოდირებელ r, p, q ალელთა სიხშირე ფილტვის სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში.

ABO სისტემის A(II) ფენოტიპური ჯგუფი და q ალელის მატარებლობა, გარკვეულწილად, შეიძლება მივიჩნიოთ ტუბერკულოზის მიმართ მდგრადობის განმაპირობებელ ფაქტორად.

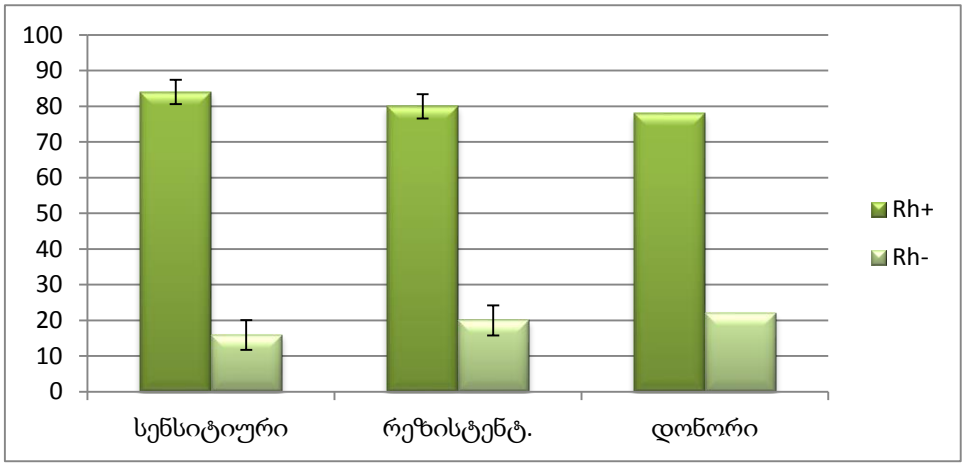
საინტერესო შედეგები იქნა დაფიქსირებული რეზუს (Rh-Hr) სისტემის ანტიგენების კვლევისას. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოვლენილი იქნა ტუბერკულოზის მიმართ მაღალი მგრძნობელობის ფენოტიპები და მათი მაკოდირებელი ჰაპლოტიპები.

როგორც მე-7 დიაგრამიდან ჩანს, ტუბერკულოზით დაავადებულებში დონორებთან შედარებით (78±3,5%) 1,06-ჯერ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა რეზუს-დადებითი ფენოტიპი (83±2.6%).



დიაგრ. 7. Rh *ფენოტიპების გავრცელების თავისებურება ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში*

მსგავსი შედეგები გამოიკვეთა რეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევებშიც (დიაგრ.8):

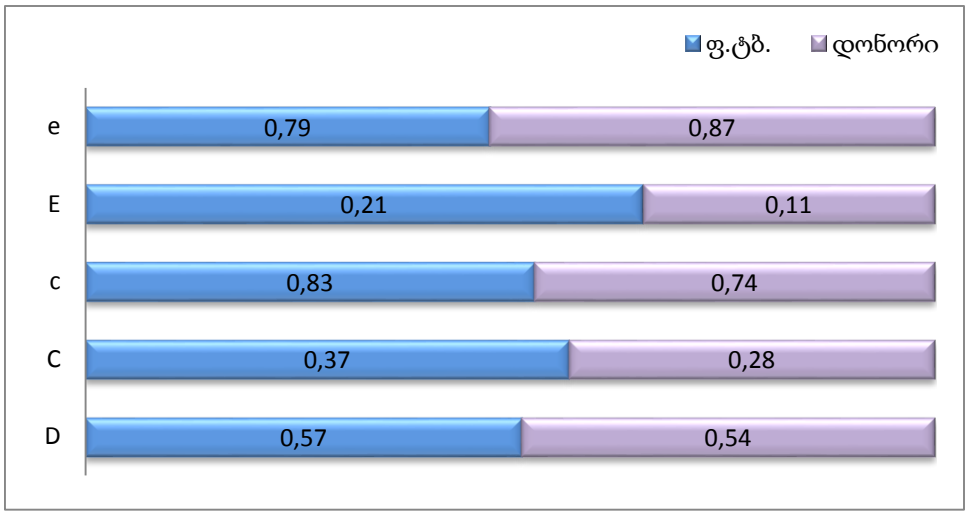


დიაგრ.8. Rh *ფენოტიპების გავრცელების თავისებურება სენსიტიური და რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში*

Rh^+ ფენოტიპის შედარებით მაღალი სიხშირე განსაკუთრებით სენსტიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ საკვლევ ჯგუფში გამოიკვეთა. აქ მისი სიხშირე 1.07-ჯერ მაღალი (84±3,4%) აღმოჩნდა, ვიდრე დონორებში (78±3,5%).

Rh^+ ფენოტიპის მაღალი სიხშირე დაავადებულ პოპულაციაში საშუალებას გვაძლევს, რომ ფილტვის ტუბერკულოზისადმი მგრძნობიარე ფენოტიპად მოვიჩნიოთ რეზუს-დადებითი ფაქტორი.

რეზუს სისტემის ალელთა (Rh-C, Rh-c, Rh-D, Rh-E, Rh-e) სიხშირის შესწავლის მიზნით, ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგად გამოვლენილი იქნა გარკვეული ასოციაციური კავშირები დაავადების, როგორც წამალრეზისტენტულ, ისე სენსიტიურ ფორმებთან მიმართებაში (დიაგრ. 9, ცხრ. 2).



დიაგრ. 9. Rh სისტემის ალელების (E,e,C,c,D) გავრცელება ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორ პოპულაციაში

როგორც მე-9 დიაგრამიდან ჩანს, ჯანმრთელი პოპულაციისაგან განსხვავებით, ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში გამოიკვეთა საკმაოდ მყარი კორელაცია RhD, RhC და RhE ალელებთან.

ყველაზე მაღალი სიხშირით პაციენტებში Rh-E (0,21) ალელი დაფიქსირდა. კერძოდ, მისი სიხშირე 1.90-ჯერ მაღალი იყო, ვიდრე დონორებში (0.11). დაავადებულებში, ასევე, მაღალი აღმოჩნდა Rh-C ალელის გავრცელების სიხშირეც, რომლის მაჩვენებელი 0,37-ის ტოლია, მაშინ, როცა დონორებში 0,28-ს უტოლდება. რაც შეეხება რეზუს სისტემის ყველაზე ძლიერი იმუნოგენურობის Rh-Dალელს, იგი დაავადებულ პოპულაციაში 1.05-ჯერ მეტი სიხშირით (0,57) დაფიქსირდა, მაშინ როცა

დონორებში კი Rh-d ალელი მეტადადაა გავრცელებული. იგი 1.72-ჯერ მაღალი სიხშირით გვხვდება დონორებში (დიაგრ.9).

რეზუს სისტემის ალელთა გავრცელების სიხშირე შესწავლილი იქნა დაავადების ორივე ფორმაშიც (ცხრ.2):

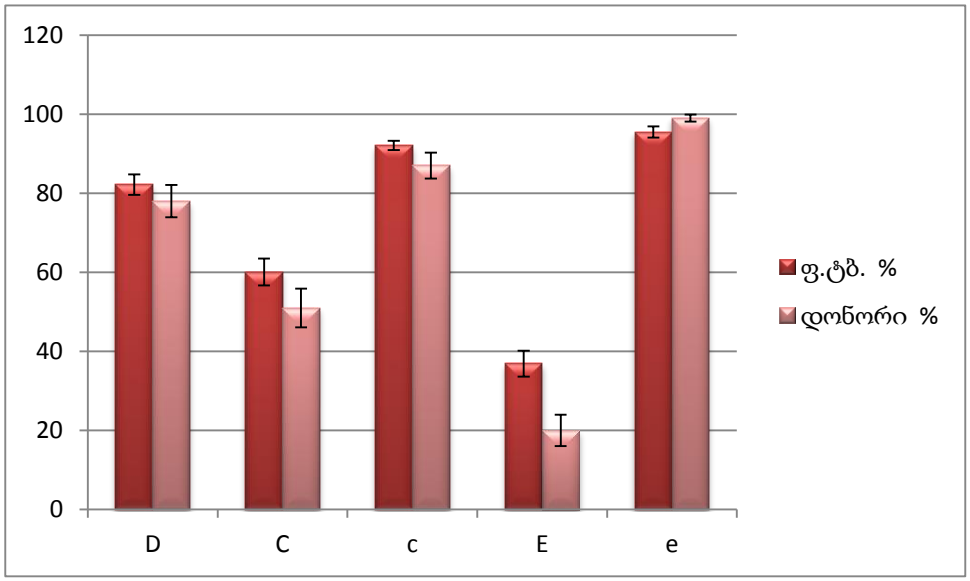
გენეტიკური მარკერები	*ალელები*	*საკვლევი პოპულაციები*		
		სენსიტიური ტბ.	*რეზისტენტული ტბ.*	*დონორები*
Rh-Hr	**D**	**0,58**	0.56	0.54
	C	**0,42**	0.32	**0.28**
	c	0,71	0.75	0.74
	E	0,20	**0.22**	**0.11**
	e	0,82	0.77	0.87
		n= 90	n=113	n=485

ცხრ. 2. Rh სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე სენსიტიური და რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციაში

კვლევის შედეგების დამუშავებისას რეზუს სისტემის ალელებთან განსხვავებული კორელაცია გამოიკვეთა სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის დროს. სენსტიური ტუბერკულოზისადმი შედარებით უფრო მეტად მგრძნობიარე Rh-D (0,58) და Rh-C (0,42) ალელები აღმოჩნდა, ხოლო რეზისტენტული ტუბერკულოზისადმი კი Rh- E (0,22) ალელი, ხოლო რეზუს სისტემის რეცესიული ალელების შემთხვევაში ასეთ კავშირი არ ვლინდება.

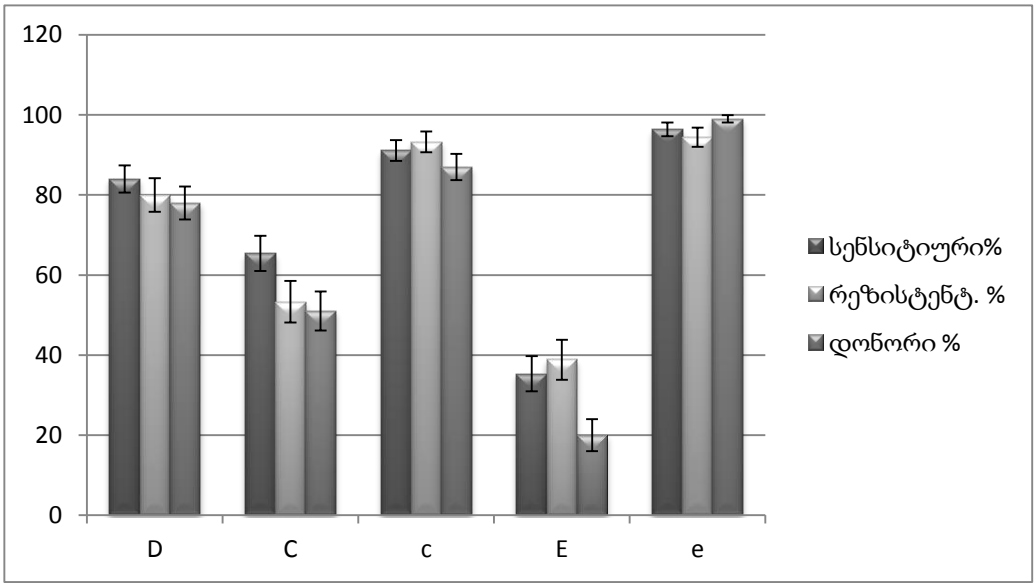
რეზუს სისტემის Rh-c და Rh-e ალელებს, ისინი მაღალი გავრცელებით მხოლოდ დონორებში გამოვლინდა. აქედან გამომდინარე, რეზუს სიტემის დომინანტური Rh-D, Rh-C და Rh-E ალელები მკაცრად კორელირებს ფილტვის ტუბერკულოზთან.

რეზუს სისტემის ანტიგენების გავრცელების შესწავლის მიზნით, ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლინდა C (60,09±3,43%) და განსაკუთრებით E (36,94±3,3%) ანტიგენის სიხშირის მაღალი მაჩვენებლები (დიაგრ.10).



დიაგრ. 10. Rh სისტემის ანტიგენების გავრცელების პროცენტული მაჩვენებლები ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციაში

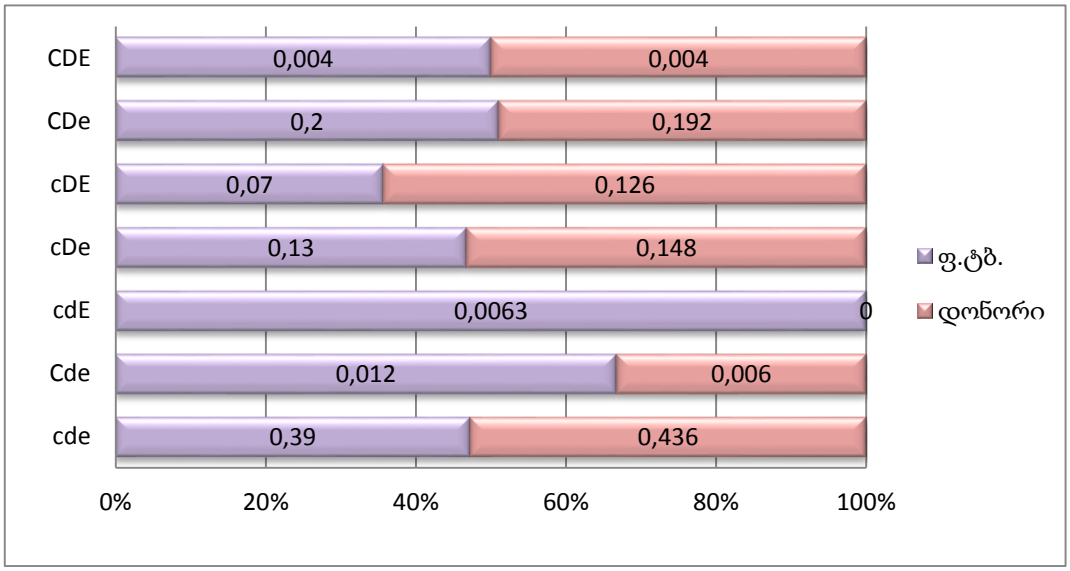
კვლევის შედეგები წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში ნაჩვენებია მე-11 დიაგრამაზე. უნდა აღინიშნოს, რომ E ანტიგენის პროცენტული მაჩვენებელი RhE ალელის კონცენტრაციის შესაბამისად, მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა წამალრეზისტენტული (38,8±5,1%) ტუბერკულოზის შემთხვევაში, სენსიტიურ (35,3±4,4%) და საკონტროლო ჯგუფთან (20±4,0%) შედარებით. C ანტიგენი მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევებში გამოვლინდა. მისი პროცენტული მაჩვენებელი 65,4±4,4%-ს შეადგენს, მაშინ, როცა წამალეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულებში 53,3±5,2%-ს, ხოლო დონორებში 51±4,9%-ს.



დიაგრ.11. Rh სისტემის ანტიგენების გავრცელების სიხშირე სენსიტიური და რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციაში

ფილტვის ტუბერკულოზთან ასოციაციური კავშირის გამოვლენის და მაღალი სენსიბილობის ჯგუფების გამოყოფის მიზნით, ასევე, შესწავლილი იქნა რეზუს სისტემის ჰაპლოტიპები. ამ მიზნით გამოკვლეული იქნა Rh-Hr სისტემის 7 ჰაპლოტიპური cde, Cde, cdE, cDe, cDE, CDe, CDE ჯგუფი და მიღებული შედეგები შედარებული იქნა დონორულ პოპულაციასთან.

აღსანიშნავია, რომ cde, cDe, CDe და cDe ჰაპლოტიპები, სხვა იშვიათ ჰაპლოტიპებთან შედარებით, ზოგადად მაღალი გავრცელებით ხასიათდება ჯანმრთელ ქართულ პოპულაციაში. ანალოგიური შედეგები მივიღეთ დაავადებულთა პოპულაციის ანალიზის შედეგად. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ დაავადებულ პოპულაციაში რეზუს სისტემის ზოგიერთი ისეთი ჰაპლოტიპის გავრცელება გამოიკვეთა, რომლებიც ჯანმრთელებში თითქმის არ ფიქსირდება (დიაგრ.12).



დიაგრ.12. Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელების თავისებურებანი ტუბერკულოზით დაავადებულებსა და დონორებში

კვლევის შედეგების მიხედვით ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ქართულ პოპულაციაში Rh-cdE ჰაპლოტიპი 0,063 სიხშირითაა გავრცელებული. მაშინ, როცა ეს ჰაპლოტიპი დონორებში საერთოდ არ გვხვდება და მისი გავრცელების მაჩვენებელი 0-ს უტოლდება. Cde ჰაპლოტიპის სიხშირე დაავადებულებში 2,0-ჯერ მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე დონორებში, ხოლო CDe ჰაპლოტიპი დაავადებულ პოპულაციაში დონორებთან შედარებით 1.05-ჯერ მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა. როგორც მე-12 დიაგრამიდან ჩანს, დაავადების მიმართ შედარებით მდგრადი აღმოჩნდა cde, cDe, cDE ჰაპლოტიპები, რომელთა გავრცელება დონორულ პოპულაციაში გაცილებით მაღალია.

აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ Cde, cdE და CDe ჰაპლოტიპების მატარებელი ინდივიდები ტუბერკულოზის განვითარების მაღალ რისკ-ჯგუფს მიეკუთვნება, ხოლო დაავადებისადმი მდგრად ჯგუფად cde და cDE ჰაპლოტიპების მატარებელი ინდივიდები შეიძლება ჩაითვალოს.

რეზუს სისტემის ჰაპლოტიპების შესწავლით დაავადების წამალრეზისტენტულ და სენსიტიურ ფორმებში გამოიკვეთა განსხვავებული კორელაციური კავშირები, როგორც დაავადების ფორმებსა და ჰაპლოტიპებს შორის, ასევე დონორულ პოპულაციასთან მიმართებაში (ცხრ.3):

გენეტიკური		*საკვლევი პოპულაციები*		
მარკერები	*ჰაპლოტიპები*	*სენსიტ. ტბ.*	*წამალ.რეზისტ. ტბ.*	*დონორები*
Rh-Hr	**cde**	0,37	0.421	0,436
	Cde	0	**0.01**	0.006
	cdE	**0,01**	0	0
	cDe	0,11	0.14	0.148
	cDE	**0,01**	0	0,126
	CDe	0,28	0.22	0.192
	CDE	0	**0,01**	0,004

ცხრ. 3. Rh-Hr სისტემის ჰაპლოტიპების გავრცელება ტუბერკულოზის რეზისტენტულ და სენსიტიურ ფორმებში და დონორებში

Rh-Cde ჰაპლოტიპი დაფიქსირდა მხოლოდ წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევაში, მაშინ, როცა მისი კონცენტრაცია სენსიტიურ ტუბერკულოზში 0-ს უტოლდება, ხოლო დონორებში კი 1,66-ჯერ დაბალია. ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური ფორმით დაავადებულ საკვლევ პოპულაციაში 0,01 სიხშირით დაფიქსირდა cdE ჰაპლოტიპური ჯგუფი. რეზუს სისტემის ეს ჰაპლოტიპი პრაქტიკულად არ გამოვლენილა დონორულ პოპულაციასა და დაავადების წამალრეზისტენტული ფორმის პაციენტებში.

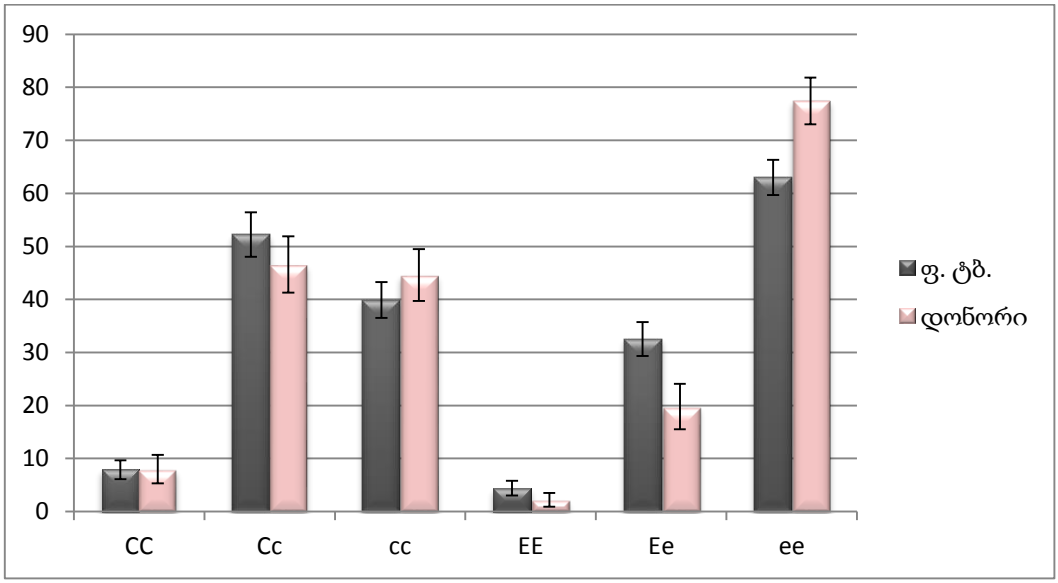
სამივე დომინანტური ალელის მატარებელი RH-CDE ჰაპლოტიპი სენსიტიური ტუბერკულოზის დროს არ გამოვლენილა, ხოლო რეზისტენტულ ტუბერკულოზში 0.01 კონცენტრაციით დაფიქსირდა, მაშინ, როცა დონორებში მისი მაჩვენებელი მხოლოდ 0.004-ის ტოლია.

აღნიშნული ფაქტიდან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოდ, რომ ტუბერკულოზის რეზისტენტული ფორმა ასოციაციურ კავშირშია Cde და CDE ჰაპლოტიპებთან, ხოლო დაავადების სენსიტიური ფორმა კი - cdE და CDe ჰაპლოტიპებთან. შესაძლოა, აღნიშნული ჰაპლოტიპების მქონე ინდივიდები

ინფიცირების შემთხვევაში განსხვავებულად დაექვემდებარონ დაავადების სენსიტიურ ან რეზისტენტულ ფორმას.

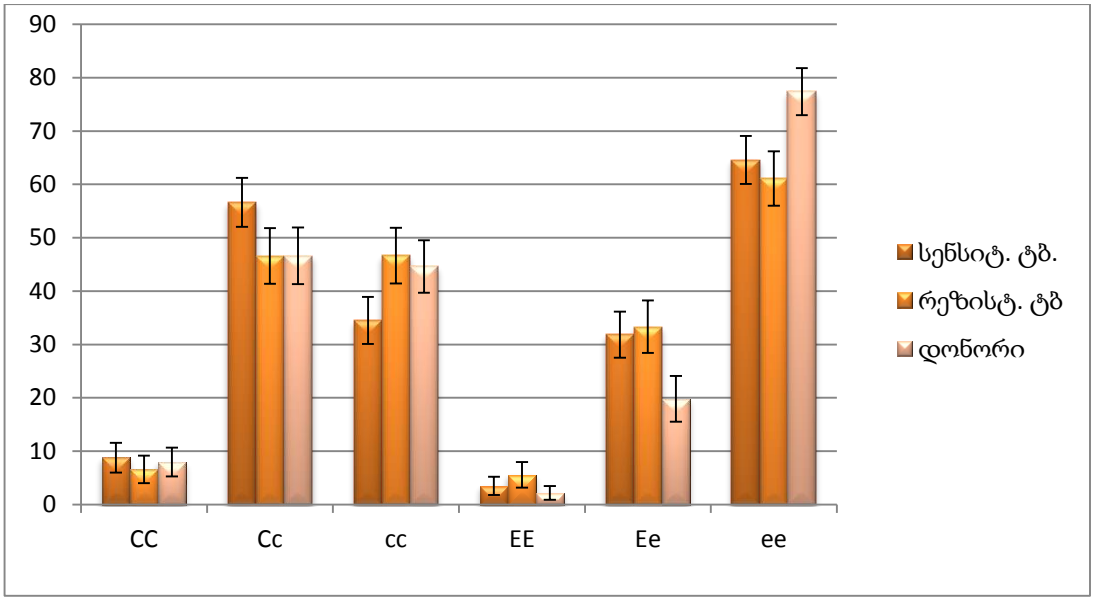
ვინაიდან cDE, cDe და cde ჰაპლოტიპები მნიშვნელოვნად დაბალი სიხშრით გამოვლინდა დაავადებულ პოპულაციაში, სავარაუდოდ, ისინი განაპირობებენ დაავადების მიმართ ორგანიზმის მდგრადობას და მათი მატარებლობა ერთგვარ დამცველობით ფაქტორად შეიძლება მივიჩნიოთ.

Rh სისტემის გენოტიპების კვლევისას დაავადებულებში შედარებით მაღალი სიხშირით გამოვლინდა Cc (52,21±4,2%) და იგი 1.12-ჯერ აღემატებოდა დონორულს. მნიშვნელოვნად მაღალი იყო EE (4,4±1,4%) და Ee (32,51±3,2%) გენოტიპების სიხშირე. EE გენოტიპი 2-ჯერ, ხოლო Ee 1.69-ჯერ აღემატება დაავადებულ პოპულაციაში მის გავრცელებას. ee გენოტიპი კი 1.22-ჯერ დაბალი სიხშირით არის წარმოდგენილი (63±%) დაავადებულებში დონორებთან (77,4±4,4%) შედარებით (დიაგრ.13).



დიაგრ. 13. Rh-Hr სისტემის გენოტიპების გავრცელების თავისებურება ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციებში

რაც შეეხება Rh-გენოტიპების გავრცელებას ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტულ და სენსიტიურ ფორმებში, ნაჩვენებია მე-14 დიაგრამაზე.



დიაგრ. 14. Rh-Hr სისტემის გენოტიპების გავრცელების თავისებურება ტუბერკულოზის რეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციებში

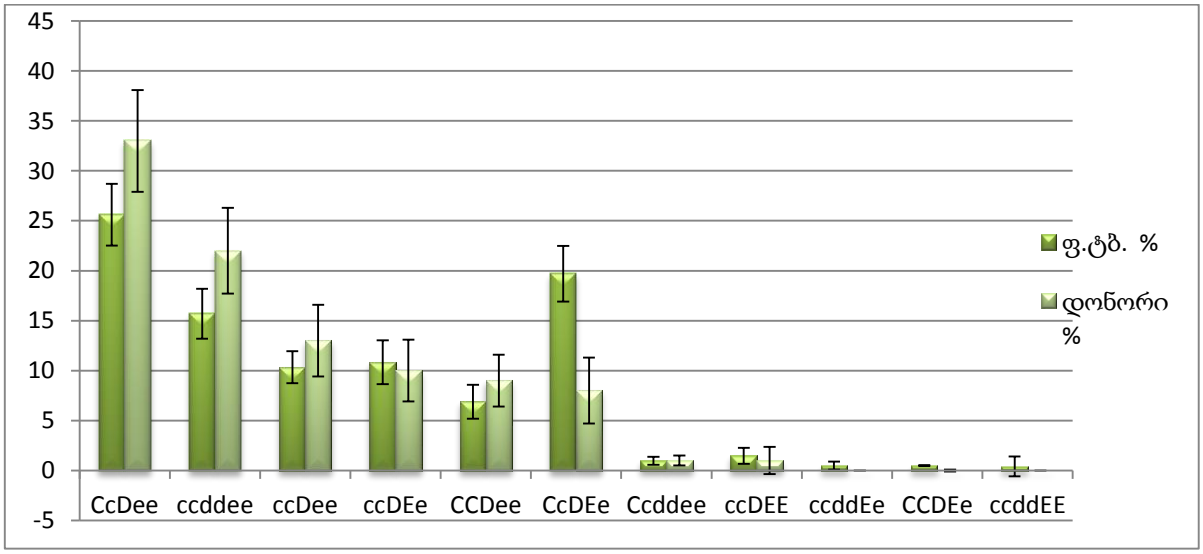
Cc გენოტიპი მაღალი სიხშირით გვხვდება (56,63±4,6%) სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევებში, ხოლო რეზისტენტული ტუბერკულოზის მაჩვენებელი დონორულს უტოლდება (46.6±5,3%). EE გენოტიპის პროცენტული მაჩვენებელი 2.52-ჯერ მაღალია (5,55±2,4%) რეზისტენტულ ტუბერკულოზში, ხოლო დაავადების ორივე ფორმაში თითქმის თანაბრად მაღალია Ee გენოტიპის მაჩვენებელი. რაც შეეხება CC გენოტიპს, იგი მხოლოდ 1.1-ჯერ მაღალია დაავადების სენსიტიურ ფორმაში დონორებთან შედარებით (დიაგრ. 14).

რეზუს გენოტიპებიდან ტუბერკულოზისადმი მდგრადობით გამოირჩევა ee გენოტიპი, რასაც ვერ ვიტყვით Cc, EE, Ee გენოტიპებზე. რეზუს სისტემის ეს გენოტიპები, პირიქით, ფილტვის ტუბერკულოზურ პათოლოგიასთან კორელაციით ხასიათდებიან.

Rh სისტემის ფენოტიპების კვლევისას ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში 0,49%±0,69 სიხშირით დაფიქსირდა იშვიათი - ccddEe, CCDEe და ccddEE ფენოტიპი. ამათგან იშვიათი - CCDEe (1,11±1,1) და ccddEE (1,11±1.1) ფენოტიპური ჯგუფები დაფიქსირდა რეზისტენტული ტუბერკულოზისას, ხოლო ccddEe (0,88±0,03) კი

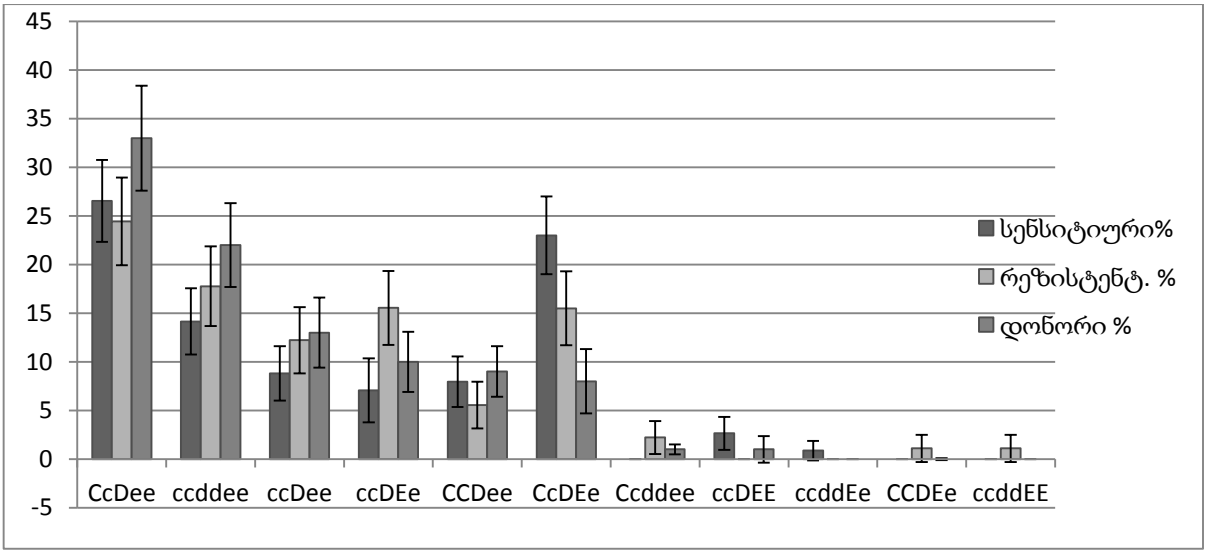
- სენსიტიური ტუბერკულოზისას. Rh სისტემის ეს ფენოტიპები დონორულ პოპულაციაში არ გამოვლინდა.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, შეიძლება ითქვას, რომ CcDEe (19,7±2,7) ფენოტიპი, რომელიც 2,46-ჯერ მაღალი სიხშირით გამოვლინდა დაავადებულ პოპულაციაში დონორულთან (8±2,7) შედარებით, მყარად ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზთან (დიაგრ.15).



დიაგრ. 15. Rh-Hr სისტემის გენოტიპების გავრცელების თავისებურება ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციებში

რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში გამოვლინდა Ccddee (2,22±1,5), ხოლო სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში მხოლოდ ccDEE (2,65±1,4) ფენოტიპი დაფიქსირდა (დიაგრ. 16).

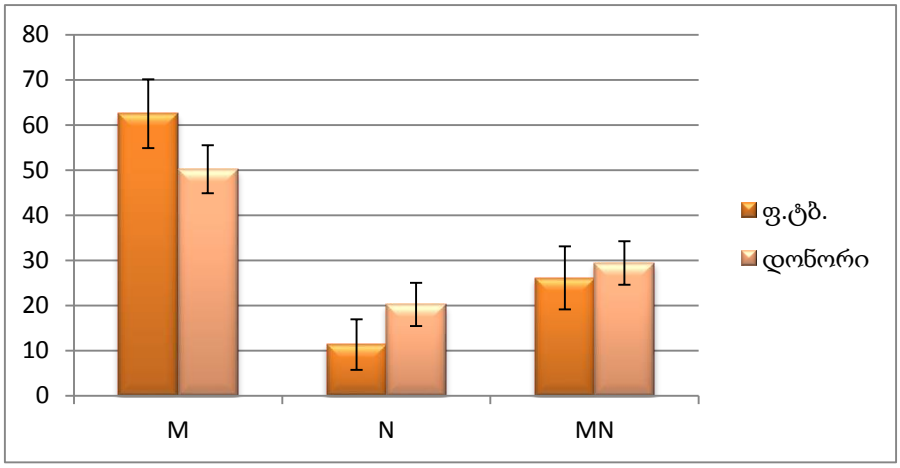


დიაგრ. 16. Rh-Hr სისტემის ფენოტიპების გავრცელების თავისებურება ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციებში

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ სენსიტიური ტუბერკულოზი კორელირებს CcDEe ფენოტიპთან. მისი სიხშირე 23±3,9%-ის ტოლია, მაშინ, როცა დონორებში თითქმის სამჯერ დაბალია (8±2.7%). კვლევის შედეგებით, წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზი კორელირებს ccDEe ფენოტიპთან, რადგან მისი სიხშირე 15,55±3,8%-ია, მაშინ, როცა იგი სენსიტიური ფორმის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში (7,07±2,4) დონორებზე (10±3%) უფრო დაბალია.

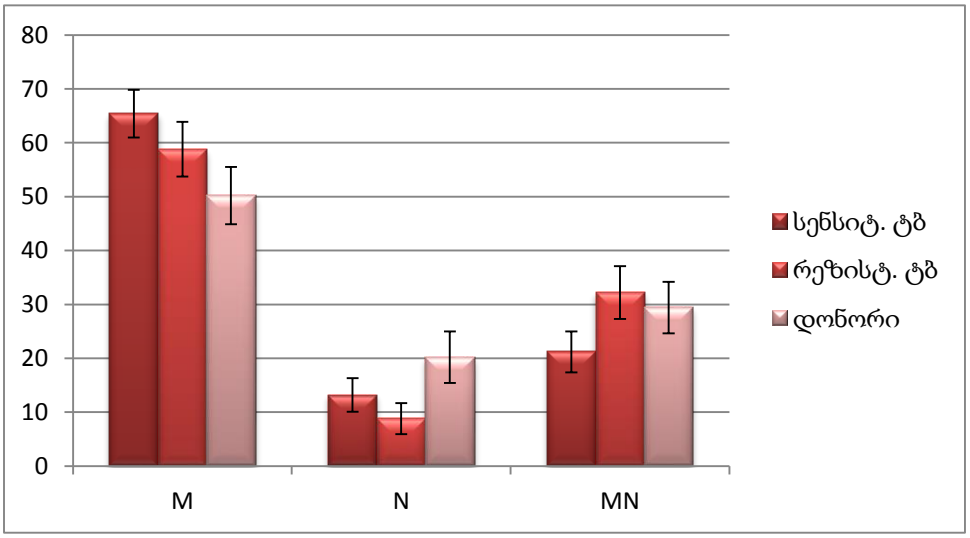
კვლევა ჩატარდა MN ჯგუფური სისტემის მიხედვითაც, სადაც მნიშვნელოვანი ასოციაციური კავშირი გამოვლინდა ფილტვის ტუბერკულოზსა და MN სისტემის ფენოტიპურ ჯგუფებს შორის.

დაავადებულ პოპულაციაში გამოიკვეთა M(M+N-) ფენოტიპური ჯგუფის მაღალი სიხშირე (62.5±3,3%), დონორებში კი მისი მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად დაბალია (50,2±5,3). დონორულ პოპულაციაში, პირიქით, 1.78-ჯერ მაღალია N(M-N+) ფენოტიპური ჯგუფის პროცენტული მაჩვენებელი (დიაგრ.17).



დიაგრ. 17. MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელება ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში

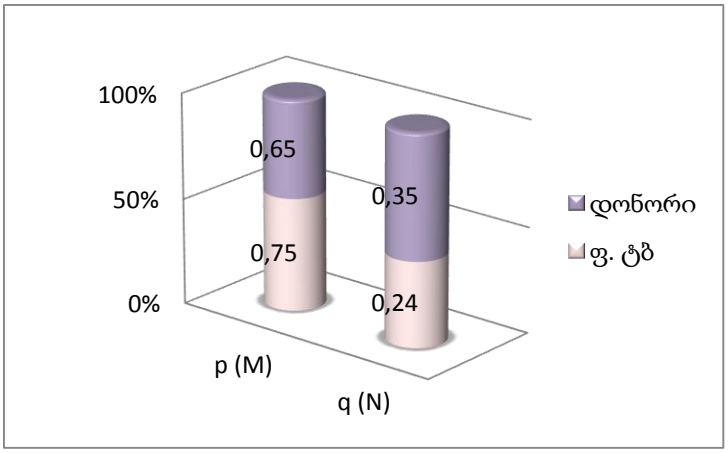
როგორც მე-18 დიაგრამაზე ჩანს, ფილტვის ტუბერკულოზის, როგორ წამალრეზისტენტული (58,8±5,1%), ისე სენსიტიური (65,4±3.7%) ფორმისას პაციენტთა დიდი უმრავლესობა M ფენოტიპის მატარებელია, სენსიტიურ ტუბერკულოზში კი აღნიშნული ფენოტიპური ჯგუფი 1.11-ჯერ უფრო მეტად გამოვლინდა, ვიდრე წამალრეზისტენტულის დროს (დიაგრ. 18).



დიაგრ. 18. MN სისტემის ფენოტიპების გავრცელება სენსიტიური და რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციაში

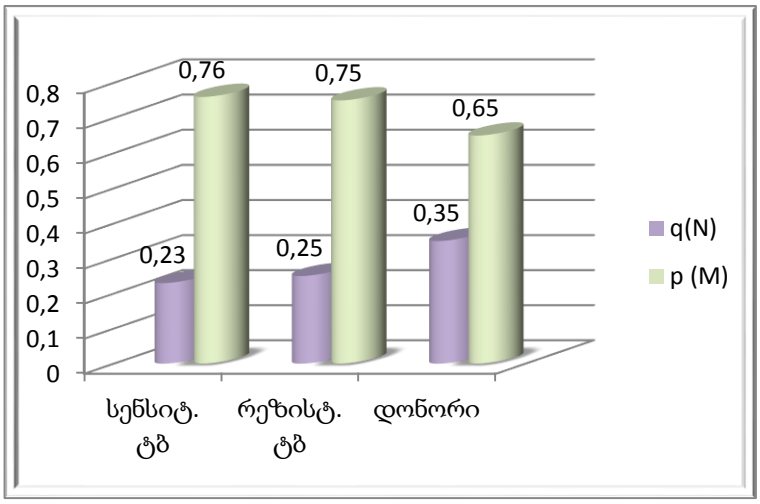
აღსანიშნავია, რომ N ფენოტიპის დაბალი ხვედრითი წილი განსაკუთრებით წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზისას დაფიქსირდა. იგი, შესაძლოა, ასევე მივიჩნიოთ ტუბერკულოზისადმი მდგრადობის ფაქტორად.

აღნიშნული ჯგუფური სისტემის კვლევისას ალელების კონცენტრაციათა, ასევე, მნიშვნელოვანი სხვაობა გამოიკვეთა. ექსპერიმენტის შედეგების თანახმად, p(M) ალელის კონცენტრაცია შედარებით მაღალი (0,75) დაავადებულ პოპულაციაში აღმოჩნდა, ხოლო დონორებში - 0,65 იყო. ალტერნატიული შედეგი დაფიქსირდა q(N) ალელის კვლევისას. იგი მხოლოდ 0,24 სიხშირით გამოვლინდა დაავადებულებში, დონორებში კი - 0,35 სიხშირით (დიაგრ.19):



დიაგრ. 19. MN სისტემის ალელების გავრცელება ტუბერკულოზით დაავადებულ და დონორულ პოპულაციებში.

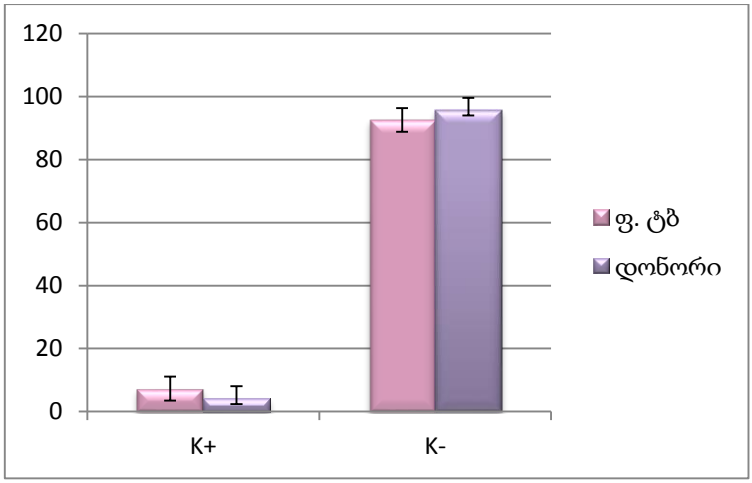
p ალელის თანაბრად მაღალი კონცენტრაცია გამოვლინდა ფილტვის ტუბერკულოზის, როგორც წამალრეზისტენტული, ისე სენსიტიური პაციენტების შემთხვევაში და მათი გავრცელების სიხშირე, შესაბამისად, 0,75 - 0,76-ს შეადგენდა, რაც 1,15-1,16-ჯერ მაღალია დონორებთან შედარებით. რაც შეეხება დონორებს, აქ მნიშვნელოვნად მაღალი სიხშირით გამოვლინდა q ალელი (0,35) (დიაგრ.20):



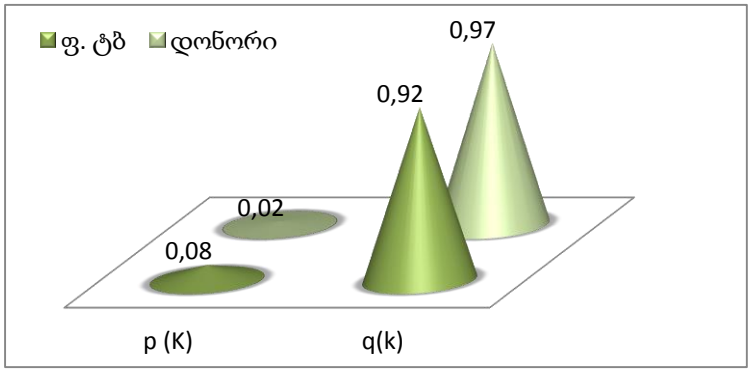
დიაგრ. 20. MN სისტემის ალელების სიხშირე ტუბერკულოზის რეზისტენტულ და სენსიტიურ ფორმებში და დონორებში.

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ p ალელი და, შესაბამისად, M ანტიგენი სენსიბილურია ტუბერკულოზის მიმართ და მათი მატარებელი ინდივიდები მიეკუთვნებიან ტუბერკულოზით ინფიცირების მაღალი რისკის ჯგუფებს, ხოლო q ალელის და, შესაბამისად, N ანტიგენის მატარებლობა დაავადების მიმართ ერთგვარ „დამცველობით“ ნიშანს წარმოადგენს.

საკვლევი პოპულაციები შესწავლილი იქნა Kell სისტემის მიხედვითაც. Kell ფენოტიპური ჯგუფების კვლევისას K+ ფენოტიპური ჯგუფის გავრცელების მაღალი სიხშირე (7,3±1,8%) დონორებთან (4,2±1,8%) შედარებით დაფიქსირდა წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევაში. ასევე, დონორებთან შედარებით, დაავადებულებში 4-ჯერ უფრო მაღალი აღმოჩნდა p(k) ალელის კონცენტრაციაც. Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე და ალელთა კონცენტრაციები ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში წარმოდგენილია 21-ე და 22-ე დიაგრამებზე:

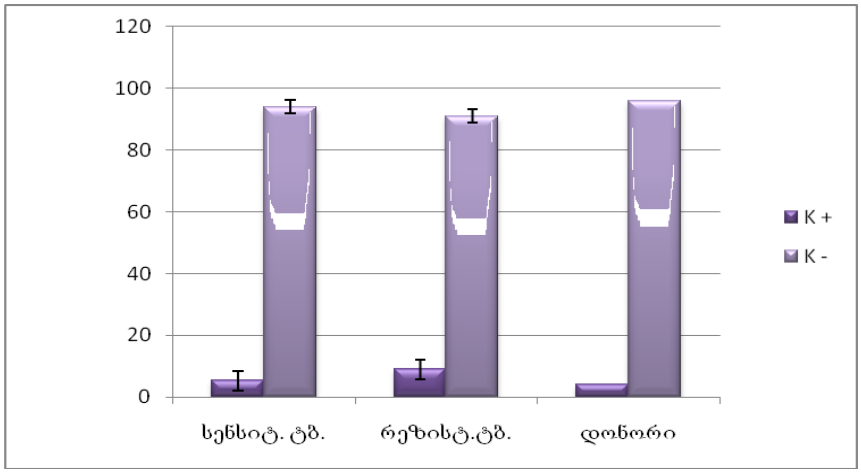


დიაგრ. 21. Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში.



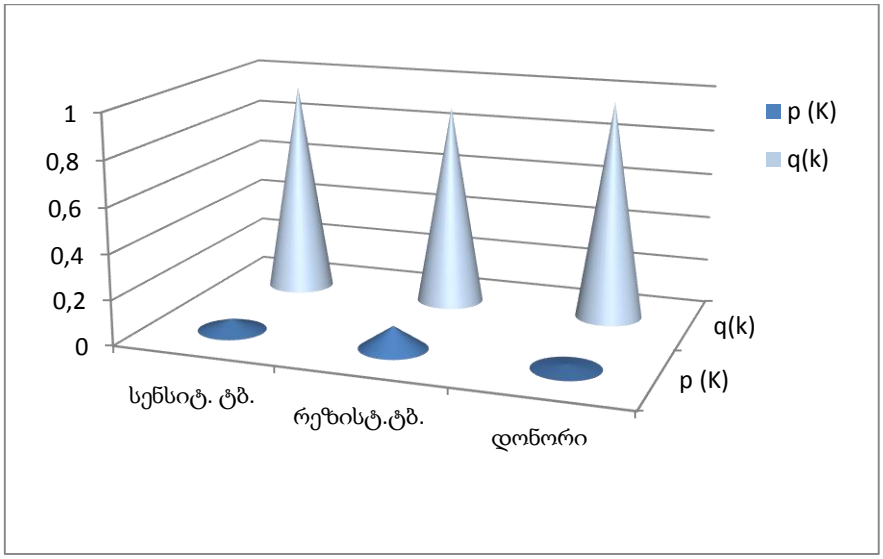
დიაგრ. 22. Kell სისტემის p(K) და q(k) ალელთა სიხშირე ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში.

Kell სისტემის ფენოტიპები გაანალიზებული იქნა ტუბერკულოზის სენსიტიურ და რეზისტენტულ ფორმებში ცალ-ცალკე. კვლევამ აჩვენა, რომ K+ ფენოტიპი დონორებთან შედარებით 1,2-ჯერ მაღალი სიხშირით ვლინდება სენსიტიური და 2,14-ჯერ მაღალი სიხშირით - წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციაში (დიაგრ.23):



დიაგრ. 23. Kell სისტემის ფენოტიპების გავრცელების სიხშირე წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში.

Kell სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირის კვლევის შეგდეგების ანალიზით მიღებული შედეგები შემდეგ სურათს იძლევა: წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევაში q ალელის კონცენტრაცია 0,1-ია, ხოლო სენსიტიური ტუბერკულოზისას - 0,05. დონორულ პოპულაციაში აღნიშნული ალელი მხოლოდ 0,02 სიხშირით არის წარმოდგენილი (დიაგრ. 24):



დიაგრ. 24. Kell სისტემის ალელების სიხშირე წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ პოპულაციებში

Kell სისტემის ანალიზით მიღებული შედეგების მიუხედავად, რთულია სარწმუნო დასკვნის გაკეთება დაავადებასთან მისი ასოციაციური კავშირის შესახებ, ვინაიდან Kell დადებითი ფენოტიპი სხვადასხვა ეთნიკურ და მათ შორის, ქართულ პოპულაციაში, ძალიან დაბალი სიხშირითაა გავრცელებული. მიუხედავად ამისა, საკვლევ დაავადებულ ჯგუფში ეს ანტიგენი იმდენად განსხვავებული სიხშირით (5-ჯერ მაღალი) გვხვდება, რომ დიდი ალბათობით შეიძლება ვივარაუდოთ ფილტვის ტუბეკულოზის რეზისტენტულ ფორმასთან Kell დადებითი ფენოტიპისა და p ალელის კორელაციის არსებობის შესახებ.

III.1.1. სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის ასოცირება ერითროციტური ჯგუფური სისტემების (ABO, Rh, MN) ალელებთან საქართველოში მცხოვრებ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში

ინფექციური დაავადებები ყოველთვის მნიშვნელოვან როლს თამაშობდა პოპულაციებში სასარგებლო გენთა დაგროვებასა და გენეტიკური სტრუქტურის გარდაქმნაში, შესაბამისად, მათი გენოფონდის ჩამოყალიბებაში. ევოლუციურად პოპულაციების გენოფონდში დაგროვდა გენთა ისეთი ალელური თუ არაალელური ბალანსი, რომელიც ხელსაყრელი აღმოჩნდა იმ საარსებო გარემოში პოპულაციის თვითმყოფადობისა და ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად.

მფდ-სადმი მემკვიდრული მიდრეკილება, მაღალი ვარიაბელობით ხასიათდება და იგი პირდაპირ კავშირშია პოპულაციური პოლიმორფიზმის სიძლიერესთან. რადგანაც ეთნიკური ჯგუფები გენთა სხვადასხვა ალელს ატარებს, რომლებიც, ასევე, განსხვავებულ ალელურ და არაალელურ გარემოცვაში იმყოფება, განსხვავებულად ზემოქმედებს სხვადასხვა ინფექციური პათოგენის გამოვლენის

ხარისხზეც. ეს განსაკუთრებით ეხება იმუნოგენეტიკურ ლოკუსებს. ამაზე მიუთითებს ქრონიკული დაავადებების გამოვლენის განსხვავებული სიხშირე პოპულაციებში, მაშინაც კი, თუ ისინი მიგრირების გამო მსგავს გარემოში ან კიდევ, ერთსა და იმავე ტერიტორიაზე ცხოვრობენ ან იკავებენ სხვადასხვა გეოგრაფიულ არეალს.

ტუბერკულოზის მიმართ მსოფლიოს სხვადასხვა, მათ შორის, ერთსა და იმავე ტერიტორიაზე მცხოვრებ პოპულაციაში ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენების მიმართ ვლინდება განსხვავებული ასოციაციური კავშირები. იაპონურ და ესკიმოსურ პოპულაციაში ფილტვის ტუბერკულოზი ასოცირდება B ანტიგენთან, შესაბამისად, B(III) და AB(IV) ფენოტიპებთან (Saha 1985); ინდურ პოპულაციაში B(III) და A(II) ფენო-ჯგუფთან (Seth et al, 2003); ინდოეთის ტერიტორიაზე მცხოვრებ ანდრას რეგიონის პოპულაციაში B(III) და AB(IV) ფენოტიპურ ჯგუფებთან და Rh⁻⁻ ფაქტორთან (Rao & Reddy et al, 2012) და აშ.

დაავადებების მიმართ პოპულაციების მგრძნობლობის და მისი განმსაზღვრელი განსხვავებული ფაქტორების არსებობის გამო მათი გამოვლენის და შედარების მიზნით, ერთ-ერთ საკვლევ ჯგუფად აღებული იქნა საქართველოში მცხოვრები აზერბაიჯანული პოპულაცია. ამ ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლები ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული საქართველოს მოქალაქეების მნიშვნელოვან ნაწილს შეადგენს.

ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნულ ცენტრის აზერბაიჯანელი ეროვნების პაციენტიების კვლევის პირველ ეტაპზე ერითროციტური ჯგუფური სისტემის ალელების გავრცელების სიხშირე შესწავლილი იქნა ყველა ტიპის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტში. დონორების შესახებ მონაცემები აღებული იქნა ლიტერატურული წყაროდან.

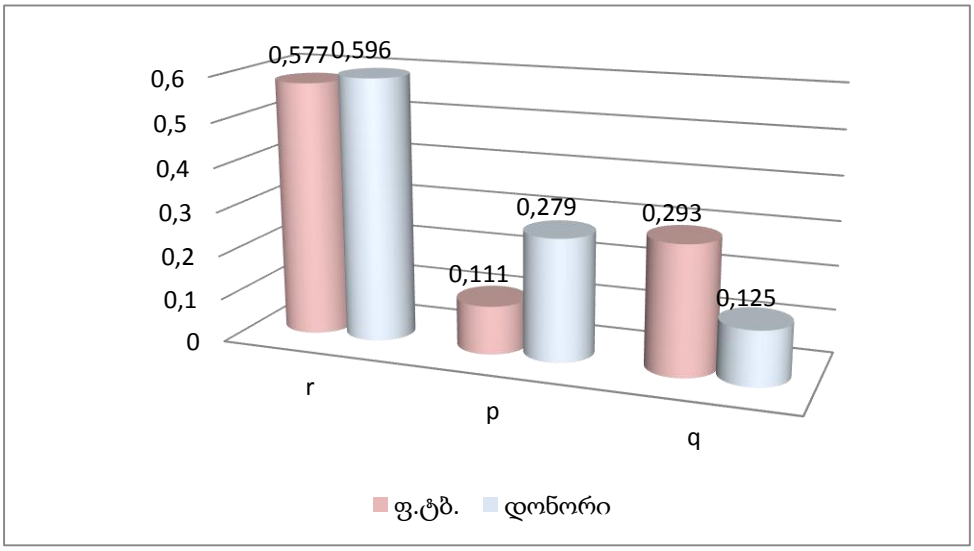
კვლევის მეორე ეტაპზე საკვლევ პოპულაციაში გამოყოფილი იქნა ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ფორმით დაავადებული პაციენტების საკვლევი ჯგუფები.

ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში ერითროციტური ჯგუფური ABO სისტემის ალელთა კვლევისას ჯანმრთელებთან შედარებით დაავადებულ პოპულაციაში q ალელის მნიშნელოვნად მაღალი სიხშირე

დაფიქსირდა. კერძოდ, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევებით, დაავადებულ პოპულაციაში მისი გავრცელების სიხშირე 0.293-ს შეადგენდა, მაშინ, როცა ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, დონორულ პოპულაციაში მისი გავრცელების სიხშირე მხოლოდ 0,125-ია. აღნიშნული მიუთითებს, რომ ABO სისტემის q ალელის გავრცელება დაავადებულ პოპულაციაში 2.3-ჯერ აღემატება მის გავრცელებას ჯანმრთელ პოპულაციაში.

შევისწავლეთ ამ სისტემის r ალელის გავრცელების სურათიც. აღმოჩნდა, რომ იგი თანაბარი სიხშირით არის წარმოდგენილი ორივე საკვლევ ჯგუფში, p ალელი კი 2,51-ჯერ მაღალი სიხშირით არის გავრცელებული დონორებში (დიაგრ.25).

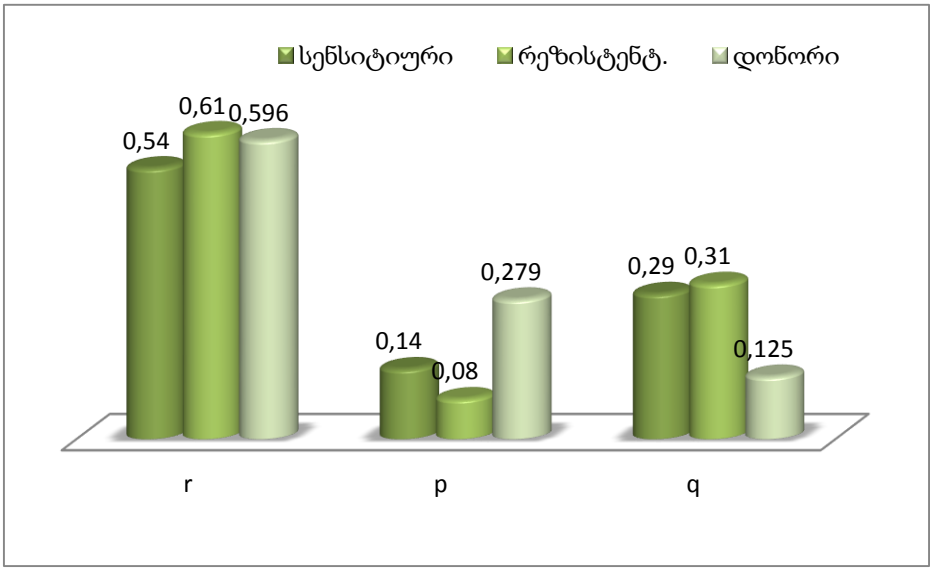
დაავადების წამალრეზისტენტულ და სენსიტიურ ფორმებში q ალელი თანაბრად მაღალი (0,31-0,29) მაჩვენებლით დაფიქსირდა. მისი გავრცელების სიხშირე დაავადების ფორმების შესაბამისად, 2,48 - 2,32-ჯერ მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ პოპულაციაში (დიაგრ.25):



დიაგრ. 25. ABO სისტემის r, p, q ალელების გავრცელება ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ ადამიანებულ პოპულაციაში

განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა P ალელის ანალიზის შედეგები. მისი სიხშირე დონორებში 3,48 -ჯერ მაღალი აღმოჩნდა წამალრეზისტენტულ და 1.99-ჯერ მაღალი - სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევებში დაფიქსირებულ მაჩვენებლებზე

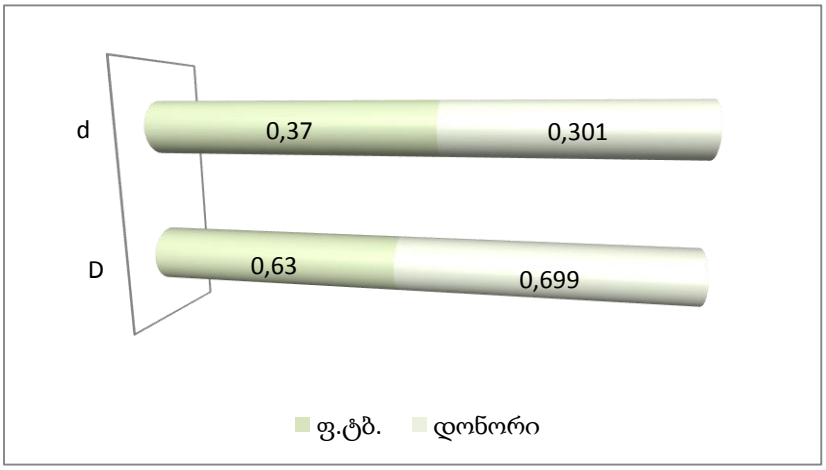
(დიაგრ.26). აღნიშნული ალელი აზერბაიჯანულ პოპულაციაში შეიძლება განვიხილოთ დაავადების მიმათ ორგანიზმის მდგრადობის განმაპირობებელ ფაქტორებს შორის.



დიაგრ. 26. ABO სისტემის r, p, q ალელთა კონცენტრაცია ფილტვის სენსიტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში

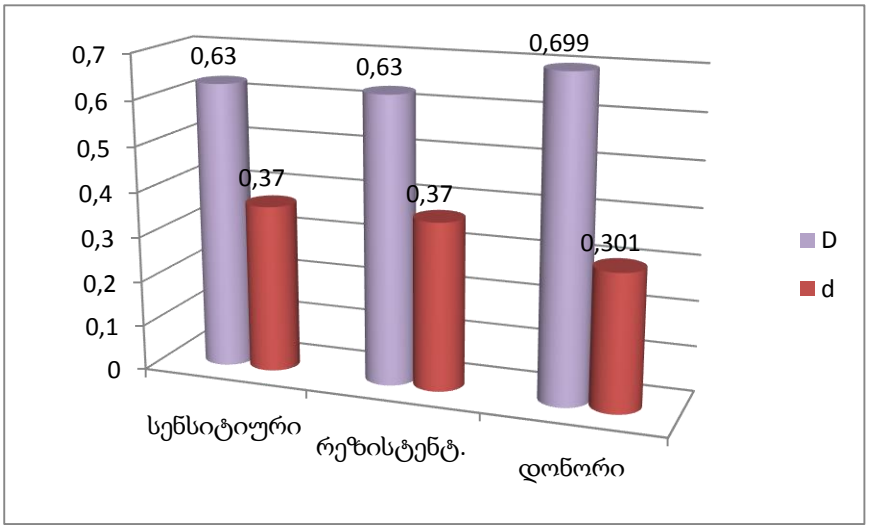
აქედან გამომდინარე, შესაძლებელია, დაბეჯითებით ვთქვათ, რომ q ალელი აზერბაიჯანულ პოპულაციაში ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზის, როგორც წამალრეზისტენტულ, ასევე დაავადების სენტიტიურ ფორმასთან, p ალელის მატარებლობა კი განსაზღვრავს დაავადების მიმართ ორგანიზმის მდგრადობას და იგი შეიძლება მივიჩნიოთ ერთგვარ დამცველ ფაქტორად.

Rh სისტემის ალელების კვლევისას აზერბაიჯანულ პოპულაციაში დაფიქსირდა Rh-"d" ალელის 1,23-ჯერ მაღალი (0,37) სიხშირე ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში დონორებთან (0,30) შედარებით (დიაგრ.27):



დიაგრ. 27. Rh სისტემის ალელების გავრცელების თავისებურება ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ ა ზერბაიჯანულ პოპულაციაში

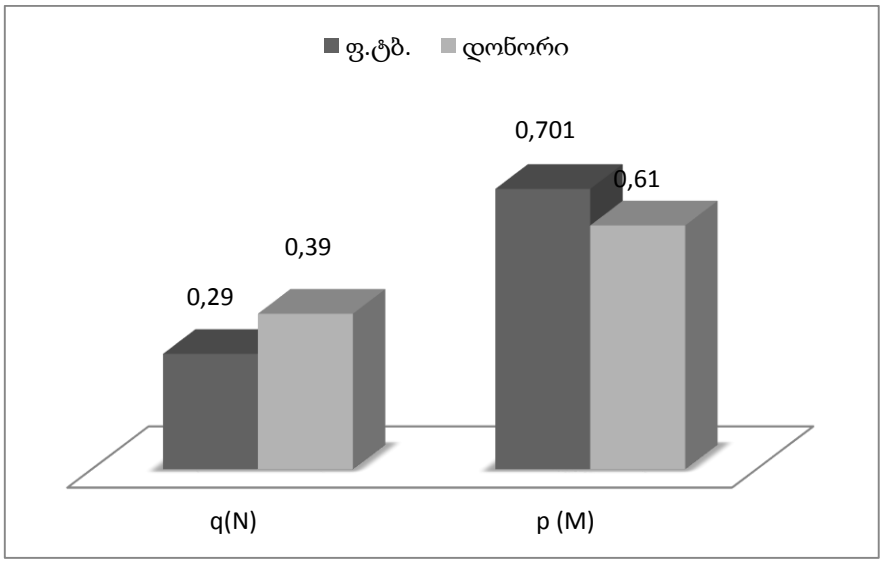
28-ე დიაგრამიდან ჩანს, რომ მიღებული შედეგები ანალოგიურია ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტულ და სენსიტიურ პაციენტებში და მისი გავრცელების სიხშირე შეადგენს 0.63-ს. დაავადების ორივე ფორმისას RhD"-" ალელი 1.23-ჯერ მაღალი სიხშირით დაფიქსირდა ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით.



დიაგრ. 28. Rh D ალელის გავრცელების თავისებურება რეზისტენტული და სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ ა ზერბაიჯანულ პოპულაციაში

აქედან გამომდინარე, შეიძლება, რომ ტუბერკულოზისადმი მგრძნობელობის ფაქტორად აზერბაიჯანულ პოპულაციაში რეზუს უარყოფითობა მივიჩნიოთ.

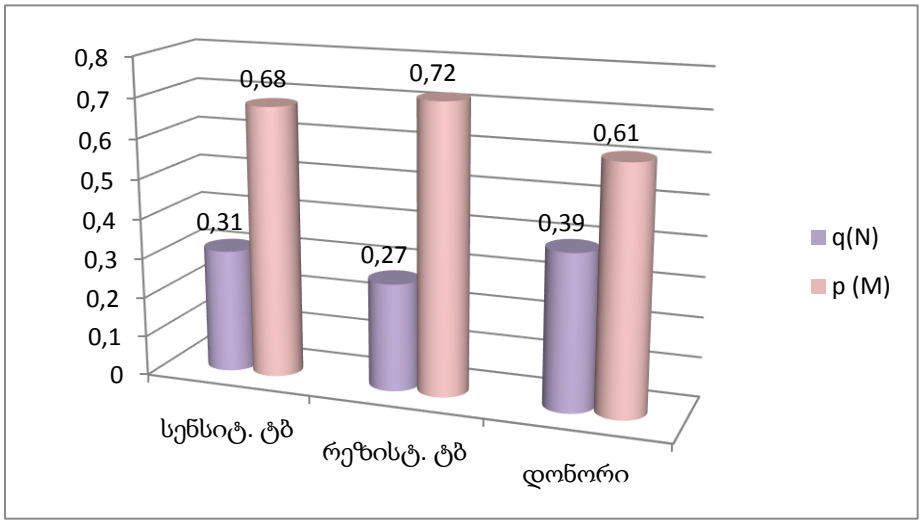
MN სისტემის ალელთა კვლევისას გამოიკვეთა, რომ ტუბერკულოზი აღნიშნულ პოპულაციაში კორელირებს p (M) ალელთან. მისი კონცენტრაცია დაავადებულებში 0,701-ის, დონორებში კი 0,61-ის ტოლია (დიაგრ.29):



დიაგრ. 29. MN სისტემის ალელების გავრცელება ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში

რაც შეეხება MN სისტემის q ალელს, იგი დონორულ პოპულაციაში წარმოდგენილია შედარებით მაღალი სიხშირით (0,39) დაავადებულებთან შედარებით (0,29) (დიაგრ.29).

მსგავსი სურათი გამოიკვეთა ფილტვის ტუბერკულოზის ორივე ფორმის შემთხვევაში. P(M) ალელის გავრცელების სიხშირე თანაბრად მაღალი მაჩვენებლით დაფიქსირდა (დიაგრ.30):



დიაგრ. 30. MN სისტემის ალელების გავრცელება სენსტიური და წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ და ჯანმრთელ აზრბაიჯანელ პოპულაციაში

დაავადების როგორც სენსიტიური, ისე წამალრეზისტენტული ფორმის შემთხვევაში მსგავსი შედეგი გამოიკვეთა. ორივე ფორმის ტუბერკულოზი აზერბაიჯანულ პოპულაციაში თანაბარი სიძლიერით კორელირებს p ალელთან და მისი მატარებელი ინდივიდები შეიძლება ჩაითვალოს ტუბერკულოზით ინფიცირების რისკ-ჯგუფებად. რაც შეეხება q ალელს, დიდი ალბათობითაა შესაძლებელი, იგი განხილულ იქნეს ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მდგრადობის ერთ-ერთ ფაქტორად.

III.1.2. ერითროციტური ABO (r,p,q), Rh-Hr (RhD+,RhD-) დაMN (p,q) ჯგუფური სისტემის ალელთა გავრცელების შედარებითი ანალიზი ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციებში

ცნობილია, რომ ქართული და აზერბაიჯანული პოპულაციები, კავკასიის მკვიდრი, შედარებით მსგავს გეოგრაფიულ სივრცეში მცხოვრები ეთნიკური ჯგუფებია. წლების მანძილზე გადამრჩევი ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად, ისინი კონკრეტულ საარსებო გარემოს შეეგუა მათი გენეტიკური სტრუქტურის ცვლილების საფუძველზე. რამდენადაც კავკასიის რეგიონი პათოგენების გავრცელებისა თუ დაავადებათა გამომწვევი ფაქტორების გამო საკმაოდ განსხვავებულია, შესაბამისად, აქ მცხოვრებ პოპულაციებს სხვადასხვა ტიპის დაავადებისადმი მგრძნობელობის თუ მდგრადობის განსხვავებული უნარი ჩამოუყალიბდათ.

ისევე, როგორც ბევრი სხვა გენეტიკური ნიშანი, ერითროციტური ჯგუფური ანტიგენებით დეტერმინირებული სისხლის ფენოტიპური ჯგუფების სიხშირეც არათანაბრად არის განაწილებული აზერბაიჯანულ და ქართულ პოპულაციებში. თუმცა, როგორც ქართულ, ასევე აზერბაიჯანულ პოპულაციაშიც დომინირებს სისხლის O(I) ფენოტიპური ჯგუფი.

პოპულაციურ-გენეტიკური კვლევებისთვის ალელების შესწავლა უფრო სარწმუნო ინფორმაციას იძლევა, ამიტომ კვლევას ერითროციტური ABO ჯგუფური სისტემის - (r (0), p (A) და q (B), რეზუს სისტემის - RhD“+“ და RhD“-„ და MN სისტემის - p (M) და q (N) ალელების დონეზე ვაწარმოებდით.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა გარკვეული თავისებურება ABO და Rh-Hr სისტემის ალელთა გავრცელების მიხედვით, ქართულ და აზერბაიჯანულ როგორც დონორულ, ისე დაავადებულ პოპულაციებში.

აღმოჩნდა, რომ ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციებში ABO სისტემის r, p და q ალელების სიხშირეს შორის თანაფარდობა განსხვავებულია. ქართულ პოპულაციაში r ალელის კონცენტრაცია 0,69-ის ტოლია, აზერბაიჯანულში 0,596-ს შეადგენს, ანუ ქართულ პოპულაციაში მისი გავრცელების სიხშირე 1.15-ჯერ მაღალია,

ვიდრე აზერბაიჯანულში. თუმცა, r ალელი ორივე პოპულაციაში გავრცელების მხრივ პირველ ადგილს იკავებს, მომდევნო ადგილზე p ალელი დგას, ხოლო ყველაზე მცირე სიხშირით, როგორც ქართულ, ისე აზერბაიჯანულ პოპულაციაში q ალელია წარმოდგენილი. მათი გავრცელების რიცხობრივ მაჩვენებლებს შემდეგი სახე აქვს:

- P ალელის კონცენტრაცია აზერბაიჯანულ პოპულაციაში 0,279-ის, ხოლო ქართულში - 0,09-ის ტოლია, ანუ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში იგი 3.1-ჯერ მაღალი კონცენტრაციითაა წარმოდგენილი;
- q ალელის სიხშირე აზერბაიჯანულ პოპულაციაში 0,125-ს შეადგენს, ხოლო ქართულ პოპულაციაში 0,23-ს უტოლდება, ანუ 1.92-ჯერ მაღალი სიხშირით გავრცელებული ქართულ პოპულაციაში.

ფილტვის ტუბერკულოზთან ABO სისტემის r, p და q ალელების კორელაციის შესასწავლად ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ ორივე ეთნიკური ჯგუფი განსხვავებულად ავლენს კორელაციას ფილტვის ტუბერკულოზთან.

აღმოჩნდა, რომ ფილტვის ტუბერკულოზთან ქართულ პოპულაციაში r ალელი კორელირებს, სადაც იგი 1.08-ჯერ მაღალი სიხშირითაა წარმოდგენილი დონორულ პოპულაციასთან შედარებით, მაშინ, როცა r ალელი აზერბაიჯანულ პოპულაციაში დონორებშია უფრო მაღალი (0,596) კონცენტრაციით წარმოდგენილი, ვიდრე დაავადებულ პოპულაციაში (0,557).

საინტერესო სხვაობა დაფიქსირდა, ასევე, p და q ალელების კვლევისას. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში p ალელი თანაბრად არის განაწილებული დაავადებულ და დონორულ პოპულაციაში, ხოლო დაავადებულ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში აღნიშნული ალელის მატარებლობა აშკარად განაპირობებს ორგანიზმის მდგრადობას ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ. ამაზე მეტყველებს ის ფაქტი, რომ p ალელი დაავადებულთან შედარებით 2.5-ჯერ მაღალი კონცენტრაციითაა წარმოდგენილი ჯანმრთელ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში (0,279) (ცხრ. 4).

ტუბერკულოზთან q ალელი ქართულ პოპულაციაში არანაირ კორელაციას არ ავლენს, აზერბაიჯანულ პოპულაციაში კი აშკარად კორელირებს დაავადებასთან. ამ

დასკვნის საფუძველს ის ფაქტი იძლევა, რომ დაავადებულ აზერბაიჯანულ პოპულაციაში q ალელი 2,34-ჯერ მაღალი სიხშირითაა წარმოდგენილი დონორებთან შედარებით.

აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ფილტვის ტუბერკულოზი ქართულ პოპულაციაში ასოცირდება ABO სისტემის r ალელთან, აზერბაიჯანულ პოპულაციაში კი - q ალელთან.

რეზუს სისტემის Rh-D და Rh“d„ ალელების კვლევისას ეთნიკურ ჯგუფებში დაფიქსირდა ალტერნატიული შედეგები. ფილტვის ტუბერკულოზი ქართულ პოპულაციაში კორელირებს Rh-D ალელთან, ხოლო აზერბაიჯანულ პოპულაციაში - Rh-“d„ ალელთან.

შესწავლილი იქნა MN სისტემის ალელების სიხშირე ორივე ეთნიკური ჯგუფის ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში. კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ აღნიშნული სისტემის ალელები ორივე ეთნიკურ ჯგუფში მსგავს კორელაციას ავლენენ დაავადებასთან. კერძოდ, p(M) ალელის კვლევისას ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში მისი გავრცელების სიხშირე 0,73-ს შეადგენს ანუ 1.12-ჯერ მაღალია დონორულ პოპულაციასთან მიმართებაში. აზერბაიჯანულ პოპულაციაში კი იგივე ალელი 1.14 -ჯერ მაღალი იყო დაავადებულ პაციენტებში.

q(N) ალელი ორივე საკვლევი პოპულაციისთვის, სავარაუდოდ, ტუბერკულოზი-სადმი მდგრადობის განმაპირობებელ ალელს შეიძლება მივაკუთვნოთ. მისი კონცენტრაცია თანაბრად - 1.34-ჯერ ნაკლებია დაავადებულებში, როგორც ქართული, ასევე აზერბაიჯანული პოპულაციისთვის, ხოლო ჯანმრთელ პოპულაციაში სარწმუნოდ მაღალი კონცენტრაციით (0.29) - ქართულ და 0.39 - აზერბაიჯანულ პოპულაციაში.

გენეტიკური მარკერები	*ალელები*	*საკვლევი ჯგუფები*			
		ფ. ტბ ქართ. პოპ.	*ფ.ტბ. აზერ. პოპ.*	*დონორი ქართ. პოპ.*	*დონორი აზერ.პოპ.*
ABO	r (0)	**0.739**	0.557	0.68	**0.596**
	p (A)	0,85	0.111	0.09	0.279
	q (B)	0,185	**0.293**	0.23	**0.125**
Rh-Hr	RhD+	0.57	0.63	0.54	0.699
	RhD-	0.25	0.37	0.43	0.301
M N					
	M(P)	0.73	0.701	0.65	0.61
	N(q)	0.26	0.29	0.35	0.39
		n =203	n=92	n=485	

ცხრ. 4. ABO, Rh და NM სისტემის ალელების გავრცელების თავიებურებანი ქართულ და აზერბაიჯანულ დონორებში და ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პოპულაციებში.

ფილტვის ტუბერკულოზთან ABO და Rh ერითროციტური ჯგუფური სისტემების ალელთა განსხვავებული კორელაციური კავშირი და MN სისტემის ალელთა მსგავსი კორელაციის გამოვლენა დაავადებასთან ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციაში, შესაძლებელია, აიხსნას პოპულაციურ დონეზე მუდმივად მოქმედი ელემენტარული ევოლუციური ფაქტორების შედეგად (გენების დრეიფი, მუტაციური პროცესი, გენური ნაკადები, იზოლაცია, ბუნებრივი გადარჩევა და ა.შ.), რის საფუძველზეც ზემოთ განხილული ანტიგენური დეტერმინანტების მიხედვით ჩამოყალიბდა ბალანსური პოლიმორფიზმი. ერითროციტური ჯგუფური სისტემების განმაპირობებელ და მის გარემოცვაში მყოფ სხვა იმუნოგენეტიკურ ლოკუსებს შორის დამყარდა გარკვეული წონასწორული ბალანსი, რამაც განაპირობა ABO, Rh და MN სისტემის ალელთა სპეციფიკური ასოციაციური კავშირების ჩამოყალიბება ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ ქართულ და აზერბაიჯანულ პოპულაციებში.

III.2. IgM, IgG და IgA იმუნოგლობულინების დონე ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში

ბოლო ათწლეულებში იმუნოლოგიური კვლევის ტექნიკის დახვეწამ განაპირობა მზარდი ინტერესი ანტიტუბერკულინური იმუნური პასუხის უკეთ გასაგებად და ამ მიმართულებით მრავალი მეცნიერული კვლევა იქნა ჩატარებული მსოფლიოს სხვადასხვა პოპულაციაში.

Mycobacterium tuberculosis-ით ორგანიზმის ინფიცირების შემდეგ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედული (სპეციფიკური) იმუნური პასუხი. უჯრედშიდა პათოგენის კონტროლს და მის განადგურებას T-უჯრედების ეფექტორული მექანიზმები უზრუნველყოფს (Bothamley et al., 1995). ადრე ფიქრობდნენ, რომ ჰუმორული იმუნური პასუხის დამცველობითი როლი მინიმალური იყო ტუბერკულოზური ინფექციისას. მაგრამ მეცნიერთა ინტერესის გაძლიერებამ და კვლევების სპექტრის გაფართოებამ აჩვენა, რომ ანტიგენით გააქტივებული B- უჯრედები და მათ მიერ სინთეზირებული ანტისხეულები ანტიტუბერკულოზური იმუნიტეტის მნიშვნელოვანი შემადგენელი ნაწილია. ანტიგენ-ანტისხეულის რეაქციები აჩქარებს დენდრიტული უჯრედების, მაკროფაგების და ანტიგენ- სპეციფიკური T-ლიმფოციტების ლოკალურ აკუმულაციას დაზიანებულ კერებში და ზრდის მიკობაქტერიის მიმართ უჯრედულ იმუნურ პასუხს (Dannenberg, 2006; Palomino et al., 2007). IgA-ს მნიშვნელოვანი როლი აკისრია მიკობაქტერიისგან ორგანიზმის დაცვაში. იგი ლორწოვანი გარსების მთავარი იმუნოგლობულინია (Julian et al.,2000; de Larrea et al.,2006). გარდა IgA-სა, IgG-ც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის პროცესში.

მიკობაქტერიული ანტიგენით აქტივირებული T-უჯრედები ურთიერთქმედებენ B-უჯრედებთან, რომლებიც, თავის მხრივ, ჯერ IgM-ს ასინთეზებენ, ხოლო მოგვიანებით, ინფექციური პროცესიდან აღდგენის პერიოდში ხდება IgG-ს სინთეზი, რომელიც სპეციფიკურად ანადგურებს შეჭრილ მიკროორგანიზმს. იგივე მიკროორგანიზმის ხელმეორედ შეიჭრისას მასპინძელ ორგანიზმში B უჯრედები

დაუყოვნებლივ წარმოქმნიან სპეციფიკურ IgG ანტისხეულებს მიკრობის გასანადგურებლად (Jain et al.,1984, Palomino et al.,2007).

სხვადასხვა პათოგენის მიმართ ორგანიზმის მიერ პროდუცირებული ანტისხეულები საკმაოდ ძლიერ მარკერებს წარმოადგენენ ინფექციური დაავადების დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით და მათი გამოვლენა საკმაოდ იაფი და მარტივია, ამიტომ სეროლოგიურმა დიაგნოსტიკამ კარგად მოიკიდა ფეხი (Silva et al., 2003). მიკობაქტერიის წინააღმდეგ განვითარებული ჰუმორული იმუნური პასუხი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ტუბერკულოზის ადრეული სეროდიაგნოსტიკის საქმეშიც (Bothamley, 1995; Lenka, 2003; Demkow et al., 2005; Demkow et al., 2006; Senol, 2006; Liu et al., 2007; Araujo et al., 2008; Bezerra et al., 2009). ტუბერკულოზის შემთხვევაში სეროლოგიური ტესტების სპეციფიკურობა მას შემდეგ გაუმჯობესდა, რაც გამოვლენილი იქნა მიკობაქტერიული კომპლექსის მაღალ-სპეციფიკური და რეკომბინანტული ანტიგენები (Demkow et al., 2002).

მიკობაქტერიის მრავალფეროვანი ანტიგენური დეტერმინანტების (პოლიპეპტიდები, რომლებიც თრგუნავენ მაკროფაგების ფუნქციას და იწვევენ უჯრედულ იმუნურ პასუხს: მოლეკულური მასის ცილოვანი ანტიგენები 71, 65, 38, 36, 23, 19, 16, 14 და 12კდ, რომელთაგან 36კდ და 16კდ დომინანტური ანტიგენებია, პოლისაქარიდები - II-არაბინომანანი (LAM), რომელიც თრგუნავს T-უჯრედების პროლიფერაციას) წინააღმდეგ ორგანიზმი გამოიმუშავებს სხვადასხვა კლასის (IgA, IgG, IgM) სპეციფიკურ ანტისხეულებს, რომელთა აღმოჩენა შეიძლება პაციენტის შრატში იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით (Tomoka et al., 1990; Demkow et al., 2002; Beck et al., 2005).

ანტიტუბერკულოზური ჰუმორული იმუნური პასუხისას, აქტიური ტუბერკულოზის დროს გამომუშავებული ანტისხეულები ძირითადად IgM და IgG კლასისაა. აღნიშნული ანტისხეულები ავლენენ მაღალ სპეციფიკურობას და მგრძნობელობას მიკობაქტერიის ანტიგენური დეტერმინანტების მიმართ (Julian et al., 2004; Bam & Karn., 2009). მკვლევართა მეორე ჯგუფის მიერ ჩატარებულ გამოკვლევებში

ნაჩვენებია, რომ მიკობაქტერიული ინფექციისას მნიშვნელოვანია, ასევე, IgA (Julian et al., 2004).

ნაკლებადაა შესწავლილი იმუნური სისტემის მდგომარეობა დაავადების სხვადასხვა კლინიკური ფორმის დროს. ცნობილია, რომ დაავადების სტადიების მიხედვით იმუნოგლობულინების დონე ცვალებადობს. დაავადების მეორე სტადიაზე მნიშვნელოვნად იზრდება IgG, IgA და IgM დონე პირველ სტადიასთან შედარებით, მესამე სტადიაზე - IgG და IgA დონე. დაავადების კლინიკურ ფორმებში ცნობილია, რომ IgG-ის დონე მაღალია ტუბერკულოზის ექსუდაციური და კავერნოზული დაზიანებებისას ფიბრო-პროდუქციულ და ფიბროკავერნოზულ ფორმასთან შედარებით (Jain et al.,1984). ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ორგანიზმის ჰუმორული იმუნური პასუხი დაავადების კეროვანი, ფიბრო-კავერნოზული და რღვევის ფაზაში მყოფი ინფილტრაციული ფორმის დროს. ამასთანავე, რადგანაც ტუბერკულოზის მძიმე კლინიკური ფორმები ხშირ შემთხვევაში ასოცირდება ბაქტერიის რეზისტენტობის ჩამოყალიბებასთან, სწორედ ამიტომ, იგივე კვლევა განვახორციელეთ ტუბერკულოზის რეზისტენტული და წამლის მიმართ სენსიტიურ ფორმებში. ამასთანავე, მიკობაქტერიული ინფექციისას ანტისხეულების დონე დაავადების წამალრეზისტენტულ ფორმებში თითქმის შეუსწავლელია.

გამოკვლეული იქნა სამი კლასის იმუნოგლობულინების - IgG, IgM და IgA დონე ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური და რეზისტენტული ფორმისას და ასევე, დაავადების კეროვანი, ფიბრო–კავერნოზული და რღვევის ფაზაში მყოფი ინფილტრაციული ფორმების დროს. საერთო იმუნოგლობულინების დონის შესწავლის გარდა, კვლევას ვატარებდით სპეციფიკური ანტიტუბერკულინური იმუნოგლობულინების ჯამური (Ig G+M+A) დონის შესწავლის მიზნითაც.

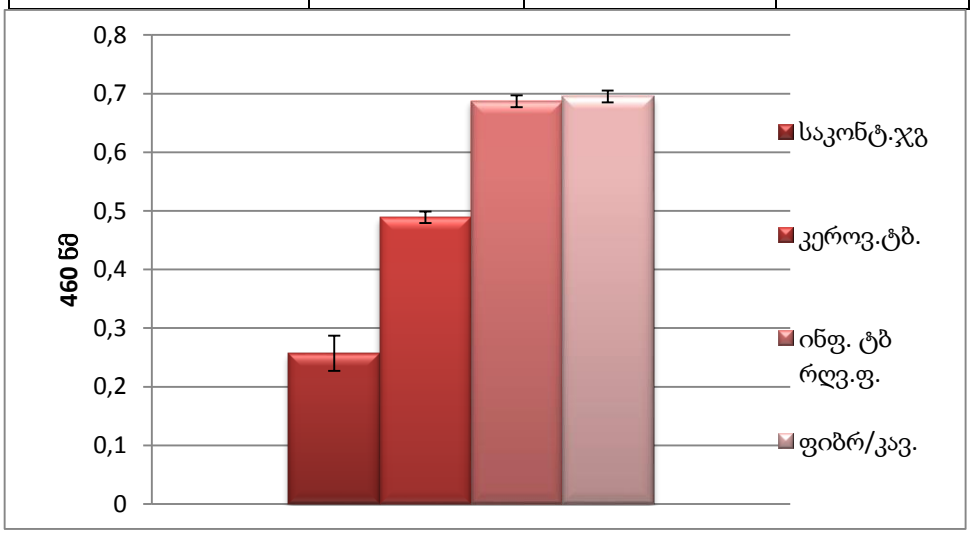
გამოკვლეული 30 პაციენტიდან (ასაკობრივი ჯგუფი 16–73 წლამდე), 15 იყო ფილტვის ტუბერკულოზის კეროვანი ფორმის მქონე, ხოლო 15 - ინფილტრაციული ტუბერკულოზით რღვევის ფაზაში. საკონტროლო მასალად აღებული იქნა იმავე ასაკობრივი ჯგუფის 30 ჯანმრთელი მოხალისე. ასევე, გამოკვლეული იქნა ანტისხეულების ტიტრი წამალრეზისტენტული და წამალთა

მიმართ სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში (30– სენსიტიური, 30– წამალრეზისტენტული ფორმით). სენსიტიური ფორმის მქონე 30 პაციენტიდან ხუთი, ხოლო რეზისტენტული 30 პაციენტიდან რვა იყო მდედრობითი სქესის.

ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფილტვის ტუბერკულოზისას, ჩვეულებრივ, IgG კლასის სპეციფიკური ანტისხეულები ჭარბობს, IgM ანტისხეულები, უფრო მეტად, დაავადების საწყის სტადიაზე ჩნდებიან, ხოლო IgA გვხვდება უფრო იშვიათად, ამიტომ საჭიროდ მივიჩნიეთ ჯამური ანტისხეულების განსაზღვრა.

მიკობაქტერიის საწინააღმდეგო სპეციფიკური ჯამური ანტისხეულების შესწავლისას ფიბრო-კავერნოზული, ინფილტრაციული რღვევის ფაზაში მყოფი და კეროვანი ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში ჯამური ანტისხეულების (IgG + M + A) დონე მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა ფიბრო-კავერნოზული (საშუალო მაჩვენებელია 0,695±0.01) და რღვევის სტადიაში მყოფი ინფილტრაციული (საშუალო მაჩვენებელი - 0,687 0.01) ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში, საკონტროლო, ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით. მიღებული მონაცემების თანახმად აღნიშნული მაჩვენებლის საშუალო სიდიდე 0,257 იყო, სარწმუნოობის მაჩვენებელი შეადგენდა P<0,05. ჯამური იმუნოგლობულინები მნიშვნელოვნად მაღალი ტიტრით დაფიქსირდა კეროვანი ფორმის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში, სადაც იგი შეადგენდა 0,489±0.01, ხოლო P<0,001 (დიაგრ. 31).

საკონტროლო ჯგუფი	კეროვანი	ინფილტრ. რღვ. ფაზა	ფიბრ/კავ.
0.257±0.03	0.489±0.01	0.687±0.01	0.695±0.01



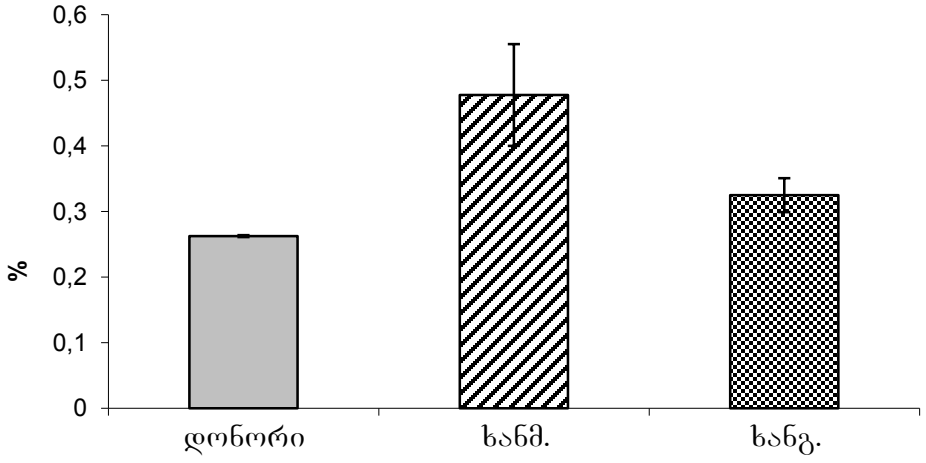
დიაგრ. 31. ჯამური (IgG, IgA, IgM) ანტისხეულების საშუალო ოპტიკური სიმკვრივე ტუბერკულოზის სხვადასხვა სტადიაზე (1-საკონტროლო ჯგუფი, 2- კეროვანი, 3- ინფილტრაციული ტბ რღვევის ფაზაში, 4-ფიბრო-კავერნოზული, ოპტ. – 405 ნმ)

როგორც გამოკვლევამ გვიჩვენა, ტუბერკულოზური დაავადების სხვადასხვა კლინიკური ფორმისას სპეციფიკური იმუნოგლობულინების დონე განსხვავებულია. ზოგიერთი ავტორი ამტკიცებს, რომ დაავადების გართულებული მიმდინარეობისას, რომელსაც თან ახლავს ფილტვის ქსოვილის დესტრუქციული ცვლილებები, ორგანიზმის იმუნური სისტემის ჰუმორული რგოლი რეაგირებს IgE-ის სინთეზის გაძლიერებით IgG-ის სინთეზის დათრგუნვის ფონზე, ხოლო IgM და IgA-ს კონცენტრაცია პრაკტიკულად არ იცვლება (Jain et al., 1984; Rohini et al., 2012). თუმცა, ჩვენს შემთხვევაში დაავადების ფორმის სიმძიმესთან ერთად სპეციფიკური ჯამური ანტისხეულების დონე მატულობს. ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ფიბრო–კავერნოზული ტუბერკულოზის დროს, თუმცა, ეს მაჩვენებელი დიდად არ განსხვავდება ინფილტრაციული რღვევის ფაზაში მყოფი პაციენტების მაჩვენებლისაგან. როგორც ჩანს, დაავადების ფაზის სირთულესთან ერთად ადგილი აქვს იმუნოსტიმულაციას, რაც ანტისხეულების სინთეზის მატებაში გამოიხატება. სავარაუდოდ, ეს მაჩვენებებლი

შეიძლება დაგვეხმაროს დაავადების ფაზების დიფერენცირებულ დიაგნოსტიკაში, როგორც დამატებითი ინფორმაცია.

რადგან დაავადების ფაზებთან მიმართებაში ადგილი ჰქონდა იმუნოგლობულინების კონცენტრაციის ცვლილებებს, მიზანშეწონილად ჩავთვალეთ, შეგვესწავლა, ახდენდა თუ არა გავლენას მკურნალობა ანტიბაქტერიულ ჰუმორულ იმუნიტეტზე. აღმოჩნდა, რომ სპეციფიკურ ანტისხეულთა ტიტრი ხანგრძლივად ნამკურნალევ პაციენტებში პირველად პაციენტებთან (ახალ დაწყებული მკურნალობით ან არანამკურნალევი) შედარებით უფრო მაღალი იყო (დიაგრ. 32), რაც სრულიად ადეკვატურია, რადგან ხანგრძლივი მკურნალობის ქვეშ, უმეტესად, წამალრეზისტენტული პაციენტები იმყოფებებოდნენ, რომლებშიც ბაქტერიის კონცენტაცია მაღალი უნდა იყოს და იმუნური სისტემა, შესაბამისად, ანტისხეულების მატებით პასუხობს.

სავარაუდოდ, ანტიტუბერკულინური ჯამური ანტისხეულების კონცენტრაციის შესწავლა ეფექტური იქნება მკურნალობის მონიტორინგის თვალსაზრისითაც.



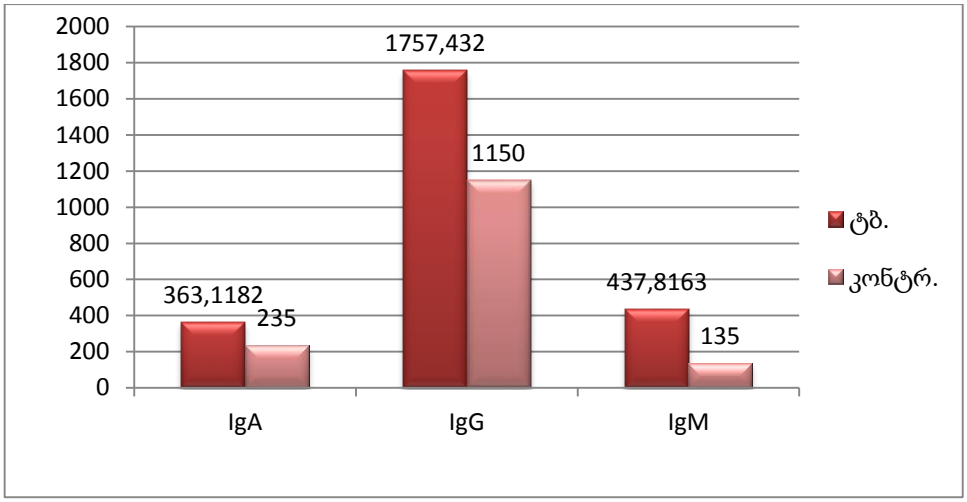
დიაგრ. 32. სპეციფიკური ჯამური (IgG, IgA, IgM) ანტისხეულების დონე დონორებში, ნამკურნალევ და არანამკურნალევ პაციენტებში

ლიტერატურულ მონაცემებში არის ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ ტუბერკულოზით ავადობისას მნიშვნელოვნად მატულობს სპეციფიკური ანტიტუბერკულოზური IgG და მის განსაზღვრას აქვს დიდი მნიშვნელობა დაავადების

პროგნოზირების თვალსაზრისით. IgG-თან ერთად IgM-ს განსაზღვრის შემთხვევაში ბევრად იზრდება სპეციფიკურობა მიკობაქტერიული ანტიგენების მიმართ და, შესაბამისად, მისი პროგნოზული მნიშვნელობა აღწევს 88,5%-ს (Lenka, 2003; Bam & Karn 2009). აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჯამური ანტისხეულების დონის განსაზღვრა უფრო ეფექტურია ამ თვალსაზრისით, ვიდრე თითოეულისა ცალ-ცალკე.

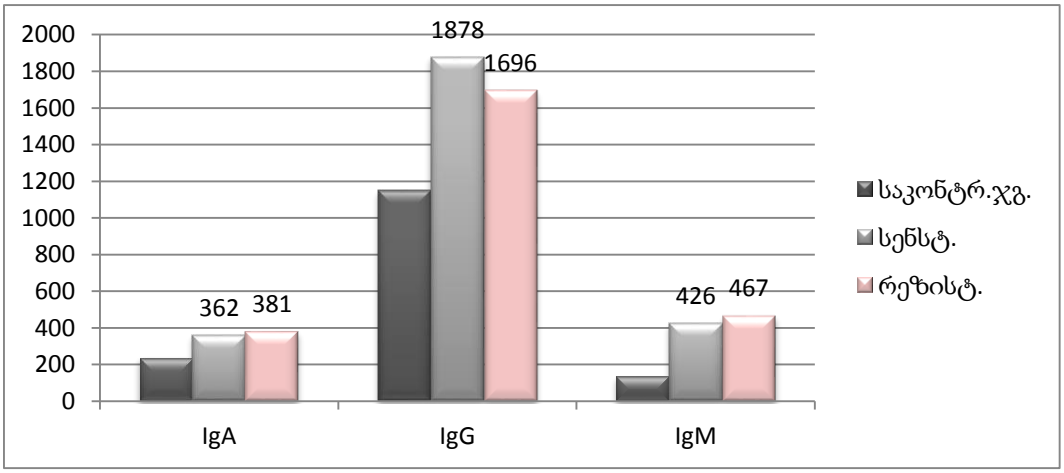
სპეციფიკური ანტიტუბერკულინური იმუნოგლობულინების ჯამური კონცენტრაცია, როგორც ჩანს, დამოკიდებულია დაავადების ფორმასა და ფაზაზე, ლოკალიზაციაზე და ორგანიზმში დაავადების გავრცელებაზე. ხშირად, დაავადების გამწვავებისას აღინიშნება ანტისხეულების კონცენტრაციის ტალღისებური ცვლილება (Jain et al., 1984). საერთო ჯამში, ანტისხეულური პასუხის სურათი ტუბერკულოზის დროს ძალიან ინდივიდუალური და რთულია. ამიტომ საჭიროდ ჩავთვალეთ, ზოგადად ჰუმორული იმუნური პასუხის დადგენის მიზნით გამოგვეკვლია ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულებში საერთო იმუნოგლობულინების, კერძოდ, IgG, IgM და IgA-ს კონცენტრაციაც.

ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში იმუნოგლობულინების (IgA, IgG, IgM) საერთო დონის განსაზღვრის მიზნით ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ სამივე იმუნოგლობულინის - IgA, IgG და IgM დონე ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში მაღალი კონცენტრაციით დაფიქსირდა. განსაკუთრებით მაღალი იყო IgG-ს (1757,432) დონე, შემდეგ - IgM (437,8162) და IgA-ისა (363,1182), საკონტროლო ჯგუფთან (IgA - 235±233 მგ/დლ, IgG - 1150±636 მგ/დლ, IgM - 135±134 მგ/დლ.) მიმართებაში (დიაგრ. 33):



დიაგრ. 33. იმუნოგლობულინების IgG, IgA და IgM საერთო დონე (მგ/დლ) ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში

ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტულ და სენსიტიურ პაციენტებში იმუნოგლობულინების საერთო დონე შემდეგ სურათს იძლეოდა: სენსიტიურ ფორმებში - IgA - 362,16±214,35 მგ/დლ, IgG -1878,96±1093,88 მგ/დლ, IgM - 426,84±845,63 მგ/დლ, ხოლო წამალრეზისტენტულ ფორმებში - IgA - 381,49±225,71 მგ/დლ, IgG - 1696,91±1049,37 მგ/დლ, IgM - 467,70±948,56 მგ/დლ კონცენტრაციით დაფიქსირდა (დიაგრ.34):

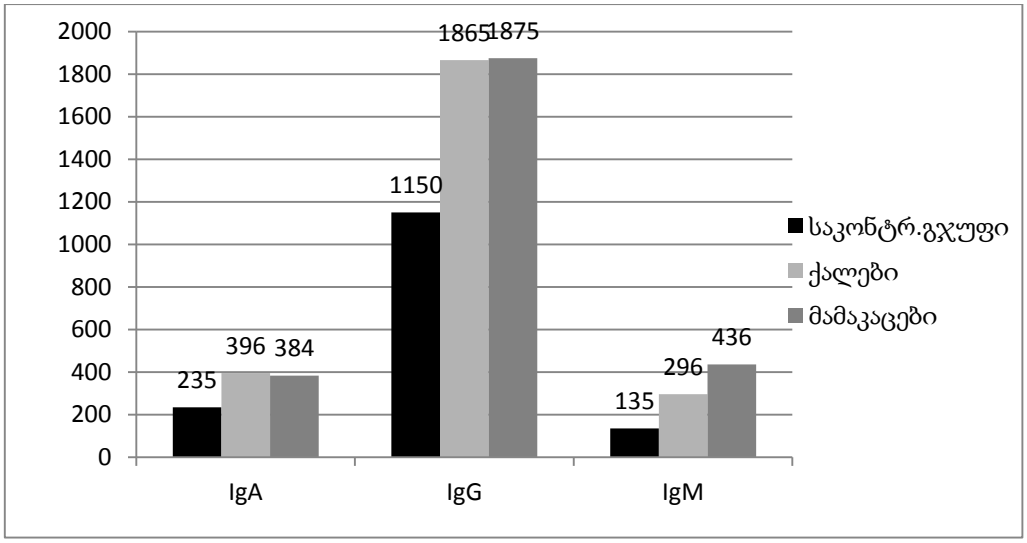


დიაგრ. 34. იმუნოგლობულინების IgG, IgA და IgM საერთო დონე (მგ/დლ) ტუბერკულოზის წამალ-სენსიტიურ და წამალ-რეზისტენტულ ფორმებში და საკონტროლო ჯგუფში

IgG და IgM-ის დონე IgA-თან შედარებით, ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების შრატში (P<0.001) საკონტროლო ჯგუფთან (P<0.05) შედარებით მაღალი კონცენტრაციით დაფიქსირდა. IgA უმნიშვნელოდ მაღალი კონცენტრაციით იყო მომატებული ფილტვის ტუბერკულოზის, როგორც წამალრეზისტენტული, ისე სენსიტიური ფორმით დაავადებულებში (P<0.01) (დიაგრ. 34).

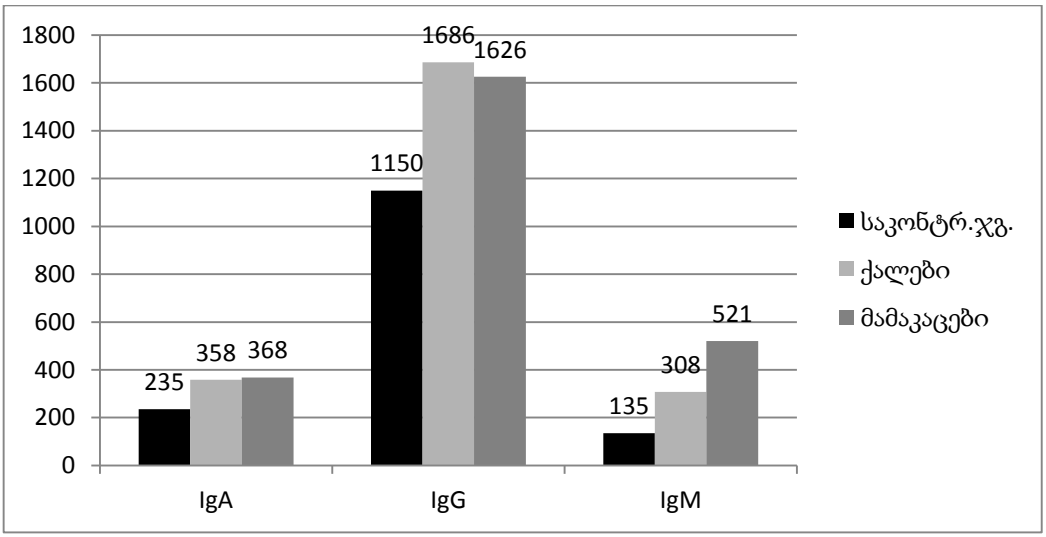
IgG დაავადების სენსიტიურ ფორმაში 1.107-ჯერ მაღალი იყო, ვიდრე წამალრეზისტენტულ ტუბერკულოზში. IgM და IgA-ს მიხედვით მნიშვნელოვანი სხვაობა არ გამოვლენილა, ორივე კლასის იმუნოგლობულინი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, თანაბრად მაღალი კონცენტრაციით იყო წარმოდგენილი, როგორც სენსიტიურ, ისე წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში (დიაგრ. 34).

იმუნოგლობულინების დონე ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში შესწავლილი იქნა სქესის მიხედვითაც. სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ მდედრობითი სქესის ინდივიდებში შრატის იმუნოგლობულინების დონე შემდეგ სურათს იძლევა: IgA - 396,18±160მგ/დლ, IgG - 1865,0±915მგ/დლ და IgM - 295,5±208მგ/დლ; მამრობითი სქესის პაციენტებში კი – IgA - 348±214მგ/დლ, IgG - 1875±1146 მგ/დლ, IgM - 436±883მგ/დლ. აღნიშნული მონაცემი სამივე იმუნოგლობულინის, განსაკუთრებით კი IgG-ს შემთხვევაში, მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სადაც იმუნოგლობულინების კონცენტრაციას შემდეგი სახე აქვს - IgA-ს დონე 235±233მგ/დლ-ია (P<0.05), IgG - 1150±636მგ.დლ (P<0.001) და IgM - 135±134მგ/დლ (P<0.05) (დიაგრ. 35).



დიაგრ. 35. იმუნოგლობულინების საერთო დონე (მგ/დლ) სენსიტიური ტუბერკულოზის მქონე ქალებსა და მამაკაცებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით

დაავადების წამალრეზისტენტულ ფორმებშიც მსგავსი მონაცემები დაფიქსირდა. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ მდედრობით და მამრობით პაციენტებში იმუნოგლობულინების მაჩვენებლებს შემდეგი სახე აქვს - IgA ქალებში-358±183მგ/დლ, მამაკაცებში-386,68±235მგ/დლ; IgG - ქალებში-1686±1048მგ/დლ, მამაკაცებში 1624.95±1158 მგ/დლ; IgM -ქალებში - 308±166 მგ/დლ, მამაკაცებში-521.93±893 მგ/დლ. (დიაგრ. 36).

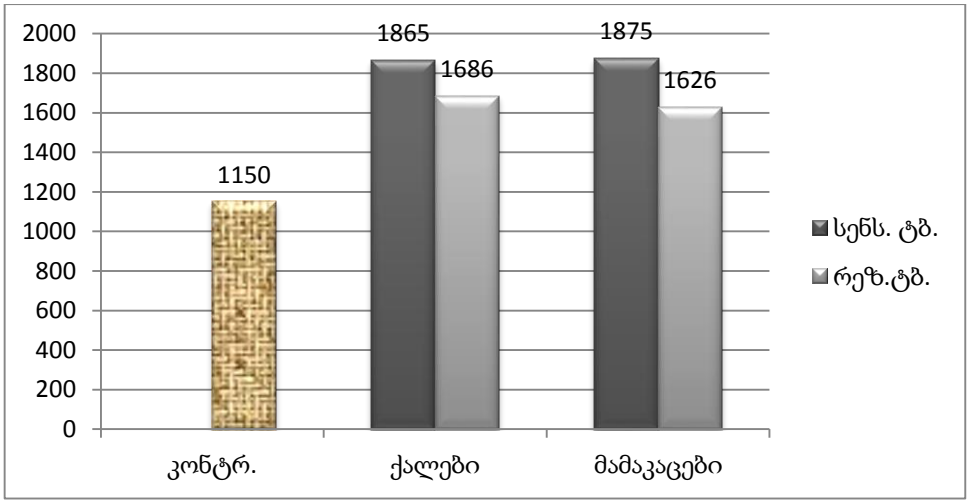


დიაგრ. 36. იმუნოგლობულინების საერთო დონე (მგ/დლ) მდედრობითი და მამრობითი სქესის წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში

ლიტერატურული მონაცემებით, ჯანმრთელ პოპულაციაში IgM და IgG-ს კონცერნტრაციებში სქესის მიხედვით არსებითი განსხვავება არ ფიქსირდება. ჩვენს შემთხვევაში ტუბერკულოზის, როგორც სენსიტიური ისე წამალრეზისტენტული ფორმით დაავადებულებში IgM-ის დონე მამრობითი სქესის პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალი (სენსიტიური ტბ - 436±883მგ/დლ წამალრეზისტენტული ტბ.- 521.93±893მგ/დლ) იყო, ვიდრე მდედრობითი სქესის პაციენტების სისხლის შრატში (სენსიტიური ტბ. - 295,5±208მგ/, წამალრეზისტენტული ტბ. - 521.93±893მგ/დლ) და საკონტროლო ჯგუფში (135მგ/დლ) (P<0.01) (დიაგრ.36). აღნიშნული შესაძლოა გამოწვეული იყოს ცხოვრების მათი წესიდან გამომდინარე. ანალოგიური შედეგები ფიქსირდება ლიტერატურულ წყაროებშიც (alarchon-Segovia & Fishbein, 1971; Maddison et al., 1975)

როგორც კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, ანტისხეულების მაღალი ტიტრს განპირობებდა IgG-ს კონცენტრაციის საგრძნობი მატება. აღნიშნული იმუნოგლობულინის დონე დაავადების, როგორც სენსიტიური, ისე წამალრეზისტენტული ფორმისას საგრძნობლად მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (P<0.001). ეს ეხება, როგორც მდედრობითი, ისე მამრობითი სქესის პაციენტებს (დიაგრ.37).

სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში IgG-ს კონცენტრაცია ორთავე სქესის წარმომადგენლებში თანაბრად მაღალი მაჩვენებლით დაფიქსირდა (დიაგრ.36), ხოლო დაავადების რეზისტენტულ ფორმაში იგი 1.05-ჯერ მაღალი კონცენტრაციით - ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში (დიაგრ.37).



დიაგრ. 37. იმუნოგლობულინ IgG –ს (მგ/დლ) დონე მდედრობითი და მამრობითი სქესის სენსიტიურ და წამალრეზისტენტულ პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში

ჩატარებული კვლევებიდან გამომდინარე, ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში სპეციფიკური ანტი-ტუბერკულოზური ანტისხეულების გამოვლენა მნიშვნელოვანია ტუბერკულოზის სხვადასხვა კლინიკურ ფორმაში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რღვევის სტადიაში მყოფი ინფილტრაციული ტუბერკულოზისას და დაავადების ფიბროზულ/კავერნოზული ფორმისას, რადგან აღნიშნული მონაცემი შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მეთოდი. რადგან, ბაქტერიოსკოპული გამოკვლევები ხშირად არ იძლევა ზუსტი დიაგნოზის დასმის საშუალებას და ბავშვებში თითქმის არ გამოიყენება მასალის მოპოვების სირთულის გამო, ხოლო კულტურის მეთოდი ხანგრძლივ დროს მოითხოვს. საკმაოდ ზუსტი იმუნოფერმენტული ანალიზის (ELISA) მეთოდით პაციენტის შრატში არსებული სპეციფიკური ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრა დაავადების ადრეულ სტადიაზე დაავადების ადრეული დიაგნოსტირების საშუალებას იძლევა (Bam& Karn 2009).

იმუნოგლობულინების საერთო დონის განსაზღვრის შედეგად ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები ემთხვევა სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს, რომლის თანახმად სპეციფიკურ IgG ანტისხეულს აქვს მაღალი სპეციფიკურობა და მგრძნობელობა მიკობაქტერიული ანტიგენების მიმართ. თუ IgG-თან ერთად IgM-ის დონის განსაზღვრა მოხდება, მნიშვნელოვნად იზრდება დიაგნოსტირების

სპეციფიკურობის ხარისხი, რასაც ტუბერკულოზის დიაგნოსტირებისთვის დიდი მნიშვნელობა აქვს (Bam & Karn, 2009).

რაც შეეხება ჰუმორულ იმუნურ პასუხს (იმუნოგლობულინების საერთო კონცენტრაცია), ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიური და რეზისტენტული ფორმებისას მნიშვნელოვან სხვაობას არ იძლევა და ორგანიზმი დაავადების ორივე ფორმის დროს ავითარებს მსგავს იმუნურ პასუხს, რაც გამოიხატება IgG-ს დონის მნიშვნელოვან მატებაში.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები, ამ მხრივ, ემთხვევა სხვა ავტორების მონაცემებს (Fabio et al., 1994; Lenka et al., 2003), რომლებიც აღნიშნავენ, რომ ტუბერკულოზური პათოლოგიისას ორგანიზმში მნიშვნელოვნად იზრდება IgG ანტისხეულების დონე.

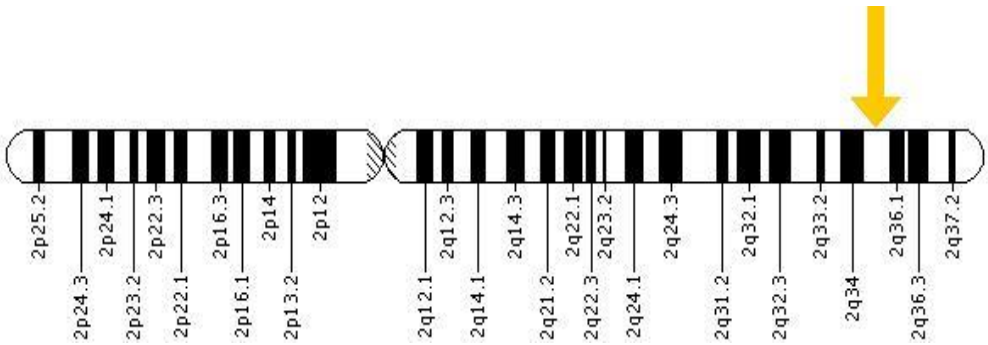
III.3. SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმის შესწავლა ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტული და სენსიტიური ფორმებით დაავადებულ პაციენტებში

ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის წინასწარგანპირობებულობაში მონაწილე კანდიდატ გენებს (TLR (Medzhitov, 2001; Krutzik et al, 2001), MHC (HLA) (Palomino et.al 2007; Taype et.al. 2010), IFN-γ Hill 2006; Taype et al., 2006), TGF (Moore et al., 2001; Niimi et al., 2002; Henao et al., 2006; Oral et al., 2006; Mak et al., 2007), VDR (Prithvi R. et.al. 2011) შორის ყველაზე მეტად ბუნებრივ მდგრადობასთან ასოცირებული გენი SLC11A1-ია შესწავლილი. მის მიერ კოდირებული მაკროფაგული ცილა 1 (NRAMP1) მონაწილეობს რკინის იონების მემბრანულ ცვლაში, რის შედეგადაც ხდება მაკროფაგების აქტივაცია და მასპინძლის ანტიმიკრობული რადიკალების გენერალიზება, რასაც მნიშვნელოვანი დამცველობითი ფუნქცია აქვს მიკობაქტერიის წინააღმდეგ განვითარებულ იმუნურ პასუხში (Blackwell et al, 2000, 2003; Goswami et al, 2001).

საქართველოში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტებში, რომლებიც ჩვენი კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა, დაავადების წინასწარ-განპირობებულობაში თუ მის კლინიკურ განვითარებაში მონაწილე კანდიდატი გენები შეუსწავლელია. ქვეყანაში წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობის და მის ზოგიერთ ეთნოტერიტორიულ ჯგუფში [შიდა ქართლის, ქვემო ქართლის, კახეთის, აჭარის, იმერეთის და სამეგრელოს რეგიონები (USAID 2007)], დაავადების მაღალი გავრცელების გამო საკითხი განსაკუთრებით აქტუალურია.

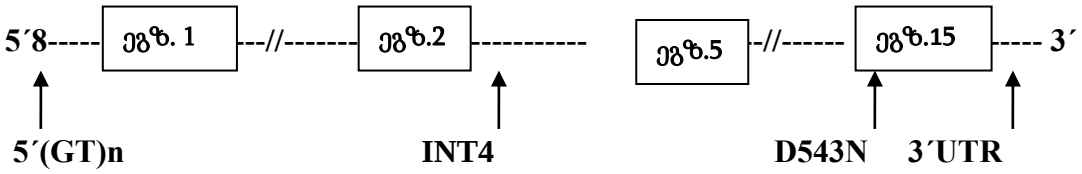
ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა SLC11A1 გენის D543N ლოკუსი მისი პოლიმორფული ვარიაციების, ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტულ ფორმებთან შესაძლო ასოციაციური კავშირის გამოვლენის მიზნით.

SLC11A1 მოთავსებულია მე-2 ქრომოსომის გრძელი მხრის 36.1 ლოკუსში (2q36.1) (სურ. 13):



სურ. 13. SLC11A1 გენის ლოკუსი მე-2 ქრომოსომაში.

SLC11A1 გენის ოთხ სხვადასხვა ლოკუში (სქემა.1) გამოვლენილი - 5´(GT)n (მიკროსატელიტური უბანი G/T ცვალებადი რაოდენობის განმეორებადი თანმიმდევრობები (n) SLC11A1 5'-დან); INT4 (ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილება მე-4 ინტრონში 4: 469+14G/C-ში); **D543N** (მე-15 ეგზონის 543 კოდონში მომხდარი ცვლილებით, რომელიც იწვევს ასპარაგინის მჟავის ასპარტამით შეცვლას); 3´ UTR (a TGTG დელეცია, რომელიც ხდება მე-15 ეგზონის უკანასკნელ 55-ე ნუკლეოტიდურ წყვილში, 15:1729+55del4) - პოლიმორფიზმი მსოფლიოს სხვადასხვა პოპულაციაში არათანაბრად არის გავრცელებული და არათანაბრად ასოცირდება ტუბერკულოზთან.



სქემა 1. SLC11A1 პოლიმორფული ლოკუსები

მაგალითად, აზიური ქვეყნების პოპულაციებში გამოვლინდა 5'(GT)n, 3'UTR, D543N ლოკუსების პოლიმორფიზმის ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზთან, მაშინ, როცა ევროპულ პოპულაციაში მოცემული ოთხი ლოკუსიდან არც ერთი მათგანის პოლიმორფიზმთან არ დაფიქსირდა ტუბერკულოზის ასოციაციური კავშირი.

ყველაზე დაბალი სიხშირით ტუბერკულოზის დროს მეოთხე ინტრონში (INT4) მომხდარი მუტაციები ფიქსირდება (Takahashi, 2008; Li 2006). ზანგისა და მისი თანამშრომლების (Zhang et al., 2005) მიხედვით, INT4 და D543N-ის პოლიმორფიზმი ასოციაციურ კავშირშია ინფიცირების შემდეგ ტუბერკულოზის მძიმე ფორმის პროგრესირებასთან. SLC11A1-ს ზემოთ აღნიშნულ ალელთა პოლიმორფიზმის ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზის მძიმე ფორმასთან დადასტურებული იქნა ტარაკაშის და მისი თანამშრომლების მიერ იაპონურ პოპულაციაში. ამავე ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის საფუძველზე გამოითქვა ვარაუდი, რომ SLC11A1–ს პოლიმორფიზმი ასოციაციურ კავშირშია ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტულ ფორმასთან (White et al., 1994; Liu et al., 1995; Takahashi et al., 2007).

ჩვენს მიერ კვლევა ჩატარებული იქნა ფილტვის ტუბერკულოზის წამალრეზისტენტული ფორმით დაავადებულ პაციენტებში. საკვლევ ჯგუფს წარმოადგენდა 18-დან 67 წლამდე ასაკის 80 პაციენტი - 21 ქალი და 59 მამაკაცი, რომლებიც რეზისტენტულნი იყვნენ, სულ მცირე, იზონიაზიდისა და რიფამპიცინის მიმართ, მათი 37.5% რეზისტენტული იყო ეთანბუტოლის, იზონიაზიდის, პირაზინამიდის და რიფამპიცინის მიმართ, 15% - ეთანბუტოლის, იზონიაზიდისა და რიფამპიცინის მიმართ, 38% - იზონიაზიდის და რიფამპიცინის მიმართ, ხოლო 5%-ეთანბუტოლის მიმართ. პაციენტთა 50%-ზე მეტს მკურნალობდნენ მეორე რიგის პრეპარატებით: ფლუოროქინოლებით (ლევოფლოქსაცინი, ციპროფლოქსაცინი და ა. შ.) და თიოამიდებით (ძირითადად ეთიონამიდი), ასევე დამატებით – ამინოგლიკოზიდებით (ამიკაცინი, კანამიცინი) და პოლიპეპტიდებით (ძირითადად კაპრეომიცინი). დაავადებულთა 49% პირველადი წამალრეზისტენტობით, ხოლო 51% მეორადი რეზისტენტობით იყო ავად. რეზისტენტული ტუბერკულოზის მქონე პაციენტთა 82.5%-ს დაუდგინდა დაავადების ღია ფორმა. პაციენტთა 50%-ს - ინფილტრაციული, 23% - დისემინირებული, 18,75% - ფიბრო-კავერნოზული, 6.25% - კავერნოზული და 5% - ინფილტრაციულ-დისემინირებული ფორმით იყო დაავადებული.

საკონტროლო ვარიანტად აღებული იქნა წამლის მიმართ სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული 18-დან 64 წლამდე ასაკის 40 პაციენტი - 12 ქალი და 28 მამაკაცი. სენსიტიური ტუბერკულოზის მქონე 77.5% - ბაქტერიაგამოომყოფი

იყო (მგბ+). პაციენტთა 45-45% დაავადების დისემინირებულ და ინფილტრაციულ, ხოლო დანარჩენი 10% კავერნოზულ და ფიბროკავერნოზულ ფორმაზე მოდიოდა.

SLC11A1-ის პოლიმორფული ვარიაციების გამოსავლენად ელექტრონული ბაზიდან აღებული იქნა გენის საანალიზო მონაკვეთი (სქემა. 2).

SLC11A1 გენის D543N ლოკუსი, სადაც მუტაციით გამოწვეული ერთნუკლეოტიდიანი ცვლილება იწვევს გენის მიერ კოდირებული ცილის (მოთავსებულია ენდოსომებში/ ლიზოსომებში) მოლეკულაში ასპარტამის მჟავის ასპარაგინით ჩანაცვლებას. ამის გამო ირღვევა რკინის იონების ცვლა და აღნიშნული ცვლილება გავლენას ახდენს მაკროფაგების ფუნქციურ აქტივობაზე.

საძიებელი უბნის ამპლიფიკაციისთვის შერჩეული იქნა პრაიმერები და განსაზღვრულ იქნა რესტრიქციული ფერმენტის (Hpy188I) სამიზნე საიტები (სქემა. 2):

SLC11A1-ს საკვლევი რეგიონი (PCR პროდუქტი)

პრაიმერი 1 (Frw)

რესტრიქციული საიტი

GAGCAAAACTCTATTTCGAAAAAAAAAAAAAAAGTTTATCTCTGCCTTTCCATCTC
CTGTATGCTCTTCCTACATAAGGTAGGAAGCCCATTGGCCAGACTGTCTAGTAAATGTA
GTCTGAGACGACAGACAAATGTAGTCTGAGACGACAGGCAAATAACCG
GCCCACCCTTAATGAAGGATCATCTCCTCCCCATAGGTGCCCCGCAC
CGTCCTCTGGCTGACCATCGAGCTAGCCATTGTGGGCTCCRACATGC
AGGAAGTCATCGGCACGGCCATTGCATTCAATCTGCTCTCAGCTGGAC
GGTACCACCCCAGTGTACCCCAACTCTTCAGGCCAGGCAGAGAACAGCTGCTGCTACT
TCCCCCCCTAACCAGTCCCTCCCAGAGTCTATTTTATCCTGCTGTCCCCTCTGAAGCAGG
GCTGCTGCCCTGTTTTCCAGAAATGTAAAGTGACTTGTCTAAAGTCACACAGATGTGAG
TCATGCAGGACTTTGGGAC

रेस्ट्रिक्शियुलि साइटि प्रायमेरि 2 (Rev)

სქემა. 2. SLC11A1 გენის მონაკვეთი, რომელიც მოიცავს საანალიზო 543 კოდონს. PCR -პროდუქტი მოიცავს 194 ნუკლეოტიდურ წყვილს

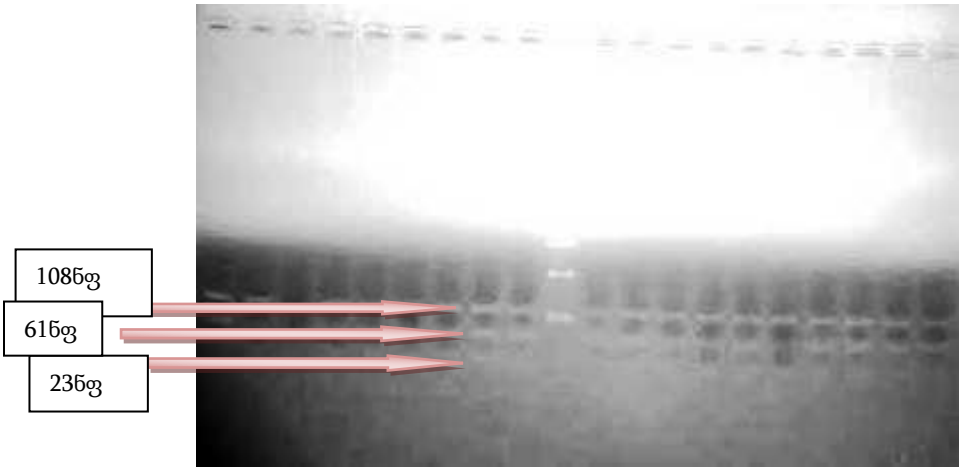
SLC11A1 გენის 543-ე კოდონში პოლიმორფიზმი ვლინდება აზოტოვანი ფუძეების ჩანაცვლებით, რომლებიც SLC11A1-ს D543N ალელში ქმნიან GG, AA, AG ვარიაციებს. საკვლევი დნმ დამუშავებული იქნა Hpy188I რესტრიქტაზით.

Hpy188I- რესტრიქტაზით დამუშავების შემდეგ:
GG: 23 (კონტროლი) + 108 + 61
AA: 23 (კონტროლი) + 169
AG: 23 (კონტროლი) + 169 + 108 + 61

ცხრ.5. RFLP-ის მოსალოდნელი შედეგები

რესტრიქციული ენდონუკლეაზას მოქმედების საკონტროლოდ შერჩეულ იქნა ერთი რესტრიქციული საიტი, რომლის პროდუქტიც გელზე დნმ-ის 23 ნუკლეოტიდური ფუძის მქონე ფრაგმენტი უნდა ყოფილიყო. SLC11A1 გენის D543 ლოკუსში GG ალელის არსებობის შემთხვევაში გელზე უნდა გამოვლენილიყო საკონტროლო ვარიანტის-23 + 108 და 61 ნუკლეოტიდური ფუძის შემცველი ფრაგმენტები, GA ალელის შემთხვევაში - საკონტროლო ვარიანტის-23 + 169, 108 და 61 ნუკლეოტიდური ფუძის მქონე ფრგმენტები, ხოლო AA ალელის შემთხვევაში - მხოლოდ საკონტროლო ვარიანტის-23 + 169 ნ.ფ.-ის მქონე ფრაგმენტები (ცხრ. 5).

როგორც SLC11A1 გენის ელექტროფორეგრამიდან ჩანს (სურ.14), რომ აღნიშნული გენი 543 კოდონში იძლევა 23, 61 და 108 ნუკლეოტიდური ფუძის მქონე დნმ-ის ფრაგმენტებს, სადაც პირველი საკონტროლო ვარიანტია, ხოლო 61 და 108 ნფ-ის მქონე ფრაგმენტები - GG ალელის დამადასტურებელი ფრაგმენტები.



სურ.14. D543N ლოკუსი რესტრიქციული ენდონუკლეაზით დამუშავების შემდეგ (ისრებით ნაჩვენებია RFLP--ის შედეგები აგაროზას გელზე. ისრის გასწვრივ ციფრებით ნაჩვენებია დნმ ფრაგმენტის ნუკლეოტიდური ფუძის რაოდენობა)

SLC11A1 გენში მომხდარი მუტაციები, რომლებიც გენის პოლიმორფიზმს განაპირობებენ, ხელს უშლიან ფაგოსომების მომწიფებას და ასოციაციური კავშირი გააჩნიათ ტუბერკულოზის მიმართ ორგანიზმის მგრძნობელობასთან (Greenwood 2000; Bellamy et al., 1998; Cevino et al., 2000; Ryu et al., 2000; Gao et al.,2000), მაშინ, როცა სხვა მკვლევარები ასეთი ტიპის კავშირის არსებობას არ ადასტურებენ (liaw et al., 2002; Delgado et al., 2002; El Baghdadi et al., 2003; Soborg et al.,2002; Puzyrev et al., 2003).

კვლევის შედეგად მიღებული ერთგვაროვანი ელექტროფორეზული სპექტრი მიუთითებს, რომ SLC11A1 გენი D543N ლოკუსში გენეტიკური პოლიმორფიზმით არ ხასიათდება ტუბერკულოზით დაავადებული ქართული პოპულაციაში. როგორც მულტირეზისტენტულ, ისე სენსიტიურ პაციენტთა აბსოლუტური რიცხვი ატარებს მხოლოდ D543 GG ალელს (სურ.14).

ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით მყარად შეიძლება ითქვას, რომ SLC11A1 გენის სხვადასხვა პოლიმორფული ვარიაციის კორელაცია ტუბერკულოზის წინასწარგანპირობებულობასთან ეთნიკური სპეციფიკურობით ხასიათდება. დაავადების კლინიკურ ფორმებთან მიმართებაში ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ D543N A ალელი და 3’UTR ლოკუსის პოლიმორფიზმი კავშირშია ფილტვში ღრუ დაზიანებების განვითარებასთან და შესაბამისად, კავერნოზულ ფორმასთან იაპონურ პოპულაციაში (Abe et al., 2003), ხოლო აფრიკულ პოპულაციაში

გამოვლინდა 5’(GT)n, INT4 და D543N ლოკუსების პოლიმორფიზმის ასოციაციური კავშირი ტუბერკულოზთან. ვერანაირი ასოციაციური კავშირი ვერ იქნა ნაპოვნი SLC11A1 ალელების პოლიმორფიზმთან, როგორც ფილტვის, ისე ფილტვგარე ტუბერკულოზთან დანიურ პოპულაციაში (Soborg et al.,2002).

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევებიდან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ SLC11A1 გენის D543N ლოკუსის პოლიმორფიზმი ქართულ პოპულაციაში არ ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზის მულტირეზისტენტულ ფორმასთან და არ მონაწილეობს დაავადებისადმი ორგანიზმის წინასწარგანპირობებულობაში. კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები ემთხვევა სობორგის, დელგანოს და სხვათა (Soborg et al.,2002; liaw et al., 2002; Delgado et al., 2002; El Baghdadi et al.,2003; Puzyrev 2003) მიერ მიღებულ შედეგებს.

ვფიქრობთ, SLC11A1-ს პოლიმორფიზმის სრული ანალიზისთვის ქართულ პოპულაციაში აუცილებელია აღნიშნული გენის სხვა ლოკუსების პოლიმორფული ვარიაციების ძიებაც, ასევე, სხვა კანდიდატი გენების ძიება და ანალიზი, ვინაიდან ცნობილია, რომ არსებობს ტუბერკულოზის წინასწარგანპირობებულობაზე მოქმედი სხვა გენეტიკური ფაქტორები (Medzhitov, 2001; Krutzik et al, 2001; Moore et al., 2001; Hill 2006; Taype et al., 2006; Niimi et al., 2002; Henao et al., 2006; Oral et al., 2006; Mak et al., 2007; Taype et.al., 2010; Prithvi et.al., 2011), რომლებიც, ასევე, მაღალი ეთნოსპეციფიკურობით ხასიათდება.

დასკვნები

1. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ საკვლევ ქართულ პოპულაციაში დადგენილ იქნა დაავადების ასოციაცია O(I) და B(III) ფენოტიპურ ჯგუფებთან. აღნიშნული ჯგუფების მატარებელი ინდივიდები ტუბერკულოზის მიმართ მგრძნობელობით გამოირჩევიან და მიეკუთვნებიან დაავადების განვითარების რისკ-ჯგუფებს. A(II) ფენოტიპური ჯგუფის მატარებელი ინდივიდები შედარებით მაღალი იმუნური მდგრადობით ხასიათდებიან ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ.

2. სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადების მაღალი რისკის ჯგუფებს წარმოადგენს O(I) და B(III) ჯგუფის ფენოტიპის მატარებელი ინდივიდები, ხოლო წამალრეზისტენტული ფორმის შემთხვევაში - მხოლოდ O(I).

3. ABO სისტემის q ალელის მატარებლობა ქართულ პოპულაციაში კორელაციაშია დაავადების მიმართ ორგანიზმის მდგრადობასთან. ჯანმრთელ პოპულაციაში იგი 1.27-ჯერ მაღალი სიხშირითაა წარმოდგენილი დაავადებულთან შედარებით, ხოლო r ალელის მატარებლობა შეიძლება ჩაითვალოს, როგორც სენსიტიური, ისე წამალრეზისტენტული ტუბერკულოზის მიმართ მგრძნობელობის ინდიკატორად. აზერბაიჯანელ პაციენტებში, პირიქით, q(B) ალელი ასოცირდება დაავადების მგრძნობელობასთან, რადგან იგი დონორულთან შედარებით 2.3-ჯერ მაღალი სიხშირით ტუბერკულოზურ პაციენტებში ფიქსირდება. p ალელის 2,51-ჯერ მაღალი სიხსშირე დონორებში ასოცირდება აღნიშნული ალელის მდგრადობასთან ფილტვის ტუბერკულოზის მიმართ. ABO სისტემის ალელების განსხვავებული ასოციაცია დაავადებასთან, შესაძლოა, ქართული და აზერბაიჯანული პოპულაციების ეთნოსპეციფიკურობით იყოს განპირობებული.

4. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში Rh^+ ფაქტორი, აზერბაიჯანულ პოპულაციაში კი - Rh^- ფაქტორი დომინირებს. რეზუს სისტემის მადეტერმინირებელი RhD, RhC და RhE ალელები განსხვავებულ კორელაციას ავლენენ ფილტვის ტუბერკულოზის სხვადასხვა ფორმასთან. RhC

ალელი მგრძნობიარეა სენსიტიური, ხოლო RhE ალელი - დაავადების წამალრეზისტენტული ფორმის მიმართ. ტუბერკულოზისადმი სენსიბილობით გამოირჩევა ინდივიდები რეზუს სისტემის Cde, cdE და CDe ჰაპლოტიპებით, ხოლო დაავადებისადმი მდგრად ჰაპლოტიპებს წარმოადგენს cde, cDe და cDE ჰაპლოტიპები.

5. კვლევის შედეგად დადგენილ იქნა, რომ რეზუს სისტემის CcDEe (19,7 2,7) ფენოტიპი, რომელიც დაავადებულ პოპულაციაში 2,46-ჯერ მაღალი სიხშირით ფიქსირდება დონორულთან (8±2,7) შედარებით, მნიშვნელოვან ასოციაციურ კავშირს ავლენს ფილტვის ტუბერკულოზის ორივე ფორმასთან.

6. ტუბერკულოზთან მყარად კორელირებს MN სისტემის q ალელი და, შესაბამისად, M ანტიგენი. აქედან გამომდინარე, მათი მატარებელი ინდივიდები მიეკუთვნებიან ტუბერკულოზის მაღალი სენსიბილობის ჯგუფს, ხოლო p ალელის და, შესაბამისად, N ანტიგენის მატარებლობა დაავადების მიმართ ერთგვარ „დამცველობით“ ნიშანს წარმოადგენს საქართველოში მცხოვრებ ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ, როგორც ქართულ, ისე აზერბაიჯანულ პოპულაციაში.

7. შესწავლილ პაციენტებში დაავადების ფორმის (კეროვანი, ინფილტრაციული რღვევის ფაზაში, ფიბრო/კავერნოზული) სიმძიმესთან ერთად სპეციფიკური ჯამური ანტისხეულების დონე მატულობს. სავარაუდოდ, დაავადების ფაზის სირთულესთან ერთად ადგილი აქვს იმუნოსტიმულაციას, რაც ანტისხეულების სინთეზის მატებაში გამოიხატება. ეს შეიძლება, გამოყენებულ იქნეს დაავადების ფაზების დიფერენცირებულ დიაგნოსტიკაში, როგორც დამატებითი ინფორმაცია.

8. სპეციფიკურ ანტისხეულთა ტიტრი ხანგრძლივად ნამკურნალევ პაციენტებში (მეტწილად, წამალრეზისტენტული პაციენტები, რომლებშიც ბაქტერიის კონცენტაცია, სავარაუდოდ, მაღალია) პირველად პაციენტებთან (ახალ დაწყებული მკურნალობის ან არანამკურნალევი) შედარებით მაღალია, რადგან იმუნური სისტემა დაავადების სიმძიმეს ანტისხეულების მატებით პასუხობს. სავარაუდოდ, ანტიტუბერკულინური ჯამური ანტისხეულების კონცენტრაციის შესწავლა ეფექტური იქნება მკურნალობის მონიტორინგის თვალსაზრისითაც.

9. ანტისხეულების მაღალი ტიტრი განსაკუთრებით ვლინდება IgG-ს კონცენტრაციის მატებაში. აღნიშნული იმუნოგლობულინის დონე დაავადების, როგორც სენსიტიური, ისე რეზისტენტული ფორმისას საგრძნობლად მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (P<0.001). ეს ეხება, როგორც მდედრობითი, ისე მამრობითი სქესის პაციენტებს. აღნიშნული მონაცემი შესაძლებელია, გამოყენებულ იქნეს, როგორც დამატებითი სადიაგნოსტიკო საშუალება.

10. ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებში სპეციფიკური ანტიტუბერკულინური ანტისხეულების გამოვლენა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია რღვევის სტადიაში მყოფი ინფილტრაციული ტუბერკულოზისას და დაავადების ფიბროზულ-კავერნოზული ფორმის დროს. პაციენტის შრატში არსებული სპეციფიკური ანტისხეულების ტიტრის განსაზღვრა დაავადების ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტირების საშუალებას იძლევა და შეიძლება, გამოყენებული იქნეს, როგორც დამატებითი დიაგნოსტიკური მეთოდი.

11. ჰუმორული იმუნური პასუხი (იმუნოგლობულინების საერთო დონე) ფილტვის ტუბერკულოზის სენსიტიურ და წამალრეზისტენტულ ფორმებს შორის მნიშვნელოვან სხვაობას არ იძლევა და ორგანიზმი დაავადების ორივე ფორმის დროს ავითარებს მსგავს იმუნურ პასუხს, რაც გამოიხატება IgG-ის დონის მნიშვნელოვან მატებაში.

12. SLC11A1 გენი, რომლის პოლიმორფული ვარიაციები ზოგიერთ ეთნიკურ პოპულაციაში ასოცირდება ფილტვის ტუბერკულოზთან და განსაზღვრავს დაავადებისადმი მიდრეკილებას, ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ქართულ პოპულაციაში პოლიმორფულობას არ ავლენს. ამ მიმართებით გამოკვლეული ევროპული პოპულაციების მსგავსად, SLC11A1 გენის D543N-ის ლოკუსის პოლიმორფულობა არ ასოცირდება რეზისტენტულ ტუბერკულოზთან ქართულ პოპულაციაში და აზიური პოპულაციებისგან განსხვავებით, არ განსაზღვრავს დაავადებისადმი წინასწარგანპირობებულობას.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. ენციკლოპედია... 2005: ქართული სამედიცინო ენციკლოპედია. თბილისი, 2005. "ტექინფორმის" დეპონენტი: 1247. თ. ჩიგოგიძის რედაქციით.
2. გაიდლაინი... 2007: რეზისტენტული ტუბერკულოზი. გაიდლაინი, 2007.
3. დიასამიძე... 2008: დიასამიძე ა. ბიოევოლუცია. 2008.
4. Abe… 2003: Abe T, Iinuma Y, Ando M, Yokoyama T, Yamamoto T, Nakashima K, et al. NRAMP1 polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis. J Infect 2003;46:215–20.
5. Adams… 1997: Adams LB, Dinauer MC, morgerstern DE, Krahenbuhl JL. Comparison of the Roles of reactive oxygen and nitrogen intermediates in the host response to mycobacterium tuberculosis Using Transgenic Mice. Tuber lung Di. 1997;78, 237-46.
6. Alarcón-Segovia… 1971: Donato Alarcón-Segovia; Eugenia Fishbein, Serum Immunoglobulins in Pulmonary Tuberculosis Free To View. *CHEST*. 1971; 60(2):133-136. doi:10.1378/chest.60.2.133.
7. Akahoshi… 2003: Akahoshi M, Nakashima H, Miyake K, et al. Influence of interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis. Hum Genet; 2003; 112: 237-43.
8. Akira … 2001: Shizuo Akira 1,2, Kiyoshi Takeda1,2 and Tsuneyasu Kaisho. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature publishing world 2001.
9. Albarus… 1997: Albarus MH., Salzano FM., Goldraich NP. Genetic markers and acute febrile urinary tract infection in the 1st year of life**.** Pediatr Nephrol. 1997. 11(6): 691-4.
10. Amirzargar… 2006: Amirzargar, A.A., Rezaei, N., Jabbari, H., Danesh, A.A., Khosravi, F., Hajabdolbaghi, M., Yalda, A., Nikbin, B., Cytokine Single Nucleotide Polymorphisms in Iranian Patients with Pulmonary Tuberculosis. Eur. Cytokine Netw. 2006.17, 84–89.
11. Assessment… 2009: Addressing the Threat of Drug-Resistant Tuberculosis: A Realistic Assessment of the Challenge: Workshop Summary. Institute of Medicine (US). Washington (DC): Nat. Acad. Press (US); 2009.

12. Ates… 2007: Ates, O., Musellim, B., Ongen, G., Topal-Sarikaya, A. Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-alpha Gene Polymorphisms in Tuberculosis. J. Clin. Immunol. 2007.

13. Auton… 2009: Auton A., Bryc K., Boyko A.R., Lohmueller K.E., Novembre J., Reynolds A., Indap A., Wright MH., Degenhardt J.D., Gutenkunst R.N., King K.S., Nelson M.R., Bustamante C.D.. Genome Res. 2009; 19:795–803.

14. Avent… 1997a: Avent ND, Martin PG, Armstrong-Fisher SS, et al. Evidence of genetic diversity underlying Rh D-, weak D (Du), and partial D phenotypes as etermined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the RHD gene. Blood. 1997; 89:2568- 2577.

15. Avent & Reid… 2000b: Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 2000; 95(2):375-87.

16. Awerbach… 1982: Awerbach MM, Moros AM, Litvinov WI. Cellular mediated and humoral immunity of tuberculosis. Z Erkr Atmungsorgane., 1982; 158(1-2):243-50.

17. Awomoyi… 2005: Awomoyi, A.A., Charurat, M., Marchant, A., Miller, E.N., Blackwell, J.M., McAdam, K.P., Newport, M.J., Polymorphism in IL1B: IL1B-511 association with tuberculosis and decreased lipopolysaccharide-induced IL-1beta in IFN-gamma primed ex-vivo whole blood assay. J. Endotoxin Res. 2005; 11, 281–286.

18. Ballif… 2012: Marie Ballif[1,2], Paul Harino[3], Serej Ley[1,2,3,] Mireia Coscolla[1,2], Stefan Niemann[4], Robyn Carter[5], Christopher Coulter[5], Sonia Borrell[1,2], Peter Siba[3], Suparat Phuanukoonnon[3], Sebastien Gagneux[1,2] and Hans-Peter Beck[1,2]. Drug resistance-conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis from Madang, Papua New Guinea. BMC Microbiology 2012; 12:191. Aval. http://www.biomedcentral.com/1471-2180/12/191

19. Bam & Karn…2009: N. Bam, R. Karn IgM and IgG Antibodies in TuberculosisJournal of Institute of Medicine, www.jiom.com.np December, 2009; 31:3 34-36

20. Banchereau… 1998: Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998; 392: 245-52.

21. Bartu… 2007: Bartu V. Brief Report. Multidrug-resistant tuberculosis in the Czech Republic: strategy and therapeutic outcomes. Eur J of Clin Microbiol & Infect Dis 2007; 603-605.

22. Balcewicz- Sablinska… 1998: Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic Mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. J Immunol 1998;161: 2636–2641.

23. Bastian & Portales… 2000: Bastian I., Portales F., Resurgent and emerging infectious diseases. Multidrug Resistant Tuberculosis. Kluwer Academic Publisher. 2000.

24. Baumer… 1998: Baumer, I., G. Zissel, M. Schlaak and J. Muller-Quernheim,. Soluble intercellular adhesion molecules (sICAM-1) in bronchoalveolar lavage (BAL), cell culture and in the circulation of patients with tuberculosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. Eur. J. Med. Res., 1998; 3: 288-294.

25. Beck… 2005: Beck ST, Leite OM, Arruda RS, Ferreira AW. Humoral response to low molecular weight antigens of Mycobacterium tuberculosis by tuberculosis patients and contacts. Braz J Med Biol Res 2005; 38:587–596.

26. Bekker… 1998a: Bekker, L.G., G. Maartens, L. Steyn and G. Kaplan,. Selective increase in plasma tumor necrosis factor and concomitant clinical deterioration after initiating therapy in patients with severe tuberculosis. J. Infect. Dis., 1998; 178: 580-584.

27. Behera… 2010: Behera D. Textbook of Pulmonary medicine. 2010; Vol. I. II ed. P.445.

28. Bellamy… 1998: Bellamy, R., Ruwende, C., Corrah, T., McAdam, K.P., Whittle H.C., Hill, A.V., Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. Tuber. Lung Dis. 1998; 79, 83–89.

29. Bellamy… 1998: Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AV. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. N Engl J Med; 1998; 338:640–4.

30. Bellamy… 1999: Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene. J Infect Dis; 1999; 179: 721-4.

31. Bellamy… 2005: Bellamy R. Genetic Susceptibility to Tuberculosis. Clin Chest Med. 2005; 26.233-46.

32. Ben-Selma… 2011: Walid Ben-Selma*, Hedi Harizi, Jalel Boukadida. Association of TNF-a and IL-10 polymorphisms with tuberculosis in Tunisian populations. Microbes and Infection. 2011; 13 837e843.
33. Bhasin… 1994: Bhasin, V.: People Health and Disease: The Indian Scenario. Kamla-Raj Enterprises, Delhi. 1994.
34. Bikmaeva… 2002: Bikmaeva, A.R., Sibiriak, S.V., Valiakhmetova, D., Khusnutdinova, E.K., Polymorphism of the tumor necrosis factor alpha gene in patients with infiltrative tuberculosis and from the Bashkorstan populations. Mol. Biol. (Mosk.).2002; 36, 784–787.
35. Ben-selma… 2010: Ben-selma W, Harizi H, Marzouk M, Ben Kahla I, Ben Lazreg F, Ferjeni A, Boukadida J. Evaluation of the diagnostic value of measuring IgG, IgM, and IgA antibodies to mycobacterial A60 antigen in active tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Sep;68(1):55-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010;05.006.
36. Blackwell… 2000: Blackwell JM, Searle S, goswami T, Miller EN. Understanding the multiple functions of NRAMP1. Microbes Infect. 2000; 2, 317-21.
37. Blackwell… 2001: Blackwell JM, Goswami T, Evans CA, Sibthorpe D, Pano N, White JK, Searle S, Miller EN, Peacock CS, Mohammed H, Ibrahim M. SLC11A1 (formerly NRAMP1) and disease resistance. Cell Microbiol. 2001;3,773-84.
38. Blackwell… 2003: Blackwell JM, Searle S, Mohammed H, White JK, Divalent Cation Transport and Susceptibility to Infectious and Autoimmune Disease: Continuation of the Ity/Lsh/Bcg/Nramp1/Slc11a1 gene story. Immunol. Lett. 2003; 85, 197-203.
39. Bloodbook… 2005: Bloodbook.Com, Racial & Ethnic Distribution of ABO Blood Types Cited 15th March, 2005.
40. Bornman… 2004: Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. J Infect Dis 2004;190: 1631-41
41. Borgdorff… 2000: Borgdorff MW, Nagelkerke NJ, Dye C, Nunn P. Gender and tuberculosis: a comparison of prevalence surveys with notification data to explore sex differences in case detection. Int J Tuberc Lung Dis; 2000;4: 123-32.
42. Bothamley… 1995: Bothamley, G.H., Serological diagnosis of tuberculosis. Eur. Respir. J. Suppl., 1995; 20: 676-688.

43. Böttger…2011: E. C. Böttger. Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Molecular Mechanisms and Laboratory Susceptibility Testing. Donald PR, van Helden PD (eds): Antituberculosis Chemotherapy. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2011; 40,128–144.
44. Boussiotis… 2000: Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Deglado JC, Dascher CC, Berezovskaia A, Reynes IM, Goldfeld AF. IL-10-producing T cells suppress immune responses in allergic tuberculosis patients. 2000; J clin invest 105:1317-25.
45. Boyton & Openshaw… 2002: Boyton RJ, Openshaw PJ. Pulmonary defences to acute respiratory infection. Br Med Bull 2002; 61: 1-12.
46. Bowman…1992: Bowman J. M., Pollock J. M., Manning F. A., Harman C. R., Menticoglou S. Matemal Kell blood group alloimmunization. Obstet. Gynecol. 1992; V. 79. P. 239-244.
47. Brown… 2003: Brown RM, Cruz O, Brennan M, et al. Lipoarabinomannan-reactive human secretory immunoglobulin A responses induced by mucosal bacille Calmette-Guerin vaccination. J. Infect Dis 2003; 187: 513-7.
48. Caruso… 1999: Caruso AM, Serbina N, Klein E, Triebold K, Bloom BR, Flynn JL. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-gamma, yet succumb to tuberculosis. J Immunol 1999; 162: 5407-16.
49. Casanova & Abel… 2002: Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. Annu Rev Immunol. 2002; 20:581-620.
50. Castiblanco… 2008: Castiblanco, J., Varela, D.C., Castano-Rodriguez, N., Rojas-Villarraga, A., Hincapie, M.E., Anaya, J.M.,). TIRAP (MAL) S180L polymorphism is a common protective factor against developing tuberculosis and systemic lupus erythematosus. Infect. Genet. Evol. 2008; 8, 541–544.
51. Cavalli-Sforza…1971: Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. The genetics of human populations. 1971.
52. Cavalli-Sforza… 1998: Cavalli-Sforza L.L.. TIG. 1998;14(2):60–65
53. Cellier… 1994: Cellier M, Govoni G, Vidal S, et al. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. J of Exp Med; 1994; 180: 1741-52.

54. Centers for... 2010: Centers for Disease Control and Prevention. "Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection -- United States, 2010; " MMWR 59 (No. RR-5) June 25, 2010: 1-25.

55. Cervino… 2000: Cervino AC, Lakiss S, Sow O, Hill AV. Allelic association between the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in Guinea-Conakry. Ann Hum Genet 2000; 64:507–12.

56. Cheboksari… 2006: Cheboksari E.K. Geneticheskaya struktura i nasledstvennie bolezni chuvashskoy populyatsii (Genetic Structure and Genetic Disease of the Chuvash Population) Izdatelskiy Dom “Pegas”; 2006.

57. Chensue… 1999: Chensue S. W., Warmington K. S., Allenspach E. J., Lu B., Gerard C., Kunkel S. L., et al. Differential expression and cross-regulatory function of RANTES during mycobacterial (type 1) and schistosomal (type 2) antigen-elicited granulomatous inflammation. J. Immunol. 1999;163, 165–173.

58. Chintu… 2005: Chintu C, Mwaba P: Tuberculosis in children with human immunodeficiency virus infection. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:477-484.

59. Chretien… 1990: Chretien, J. Tuberculosis and HIV. The cursed duet. Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis. 1990; 65(1), 25{28.

60. Churina… 1012: E. G. Churina, O. I. Urazova, and V. V. Novitskiy. The Role of Foxp3 - Expressing Regulatory T Cells andT Helpers in Immunopathogenesis ofMultidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Tuberculosis Research and Treatment Volume 2012; Article ID 931291. 10.1155/2012/931291

61. Collaboration… 1996: China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly observed hortcourse chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis. Lancet. 1996; 347, 358{362.

62. Comstock… 1978: Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. Am Rev Respir Dis. 1978; Apr;117(4):621-4.

63. Conrad … 2010: Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P, Fitzgerald T, Hu M, Ihm CH, Kristiansson K, Macarthur DG, Macdonald JR, Onyiah I, Pang AW, Robson S, Stirrups K, Valsesia A, Walter K, Wei J; Wellcome Trust Case Control Consortium, Tyler-Smith C,

Carter NP, Lee C, Scherer SW, Hurles ME. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. Nature. 2010; Apr 1;464(7289):704-12.

64. Cook… 2004: Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol; 2004; 5: 975-9.
65. Cooper… 1997 A.M. Cooper*, J. Magram‡, J. Ferrante‡, I. M. Orme. Interleukin 12 (IL-12) Is Crucial to the Development of Protective Immunity in Mice Intravenously Infected with Mycobacterium tuberculosis. JEM. 1997; vol. 186 no. 1 39-45.
66. Cooper… 2007: Cooper AM, Solache A, Khader SA. Interleukin-12 and tuberculosis: an old story revisited. Curr. Opin. Immunol. 2007; 19:441–447.
67. Corbett… 2003: Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med; 2003; 163: 1009-21.
68. Cosivi… 1995: Cosivi, O., Meslin, F. X., Daborn, C. J. and Grange, J. M. Epidemiology of Mycobacterium bovis infection in animals and humans, with particular reference to Africa. OIE. Sci. Tech. Rev. 1995; 14, 733{746.
69. Costello… 1992: Costello AM, Kumar A, Narayan V, et al. Does antibody to mycobacterial antigens,including lipoarabinomannan, limit dissemination in childhood tuberculosis? Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 686-92.
70. Crevel… 2002: Van Crevel R, ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev. 2002; 15, 294-309.
71. Curry… 2009: Curry J. Tuberculosis Drug Information Guide. National Tuberculosis Center. 2009.
72. Daniel… 2006: Daniel TM. The history of tuberculosis. Respir Med; 2006. 100: 1862-70.
73. Daniels & Hill...1952: Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults; an analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. Br Med J 1952; 1: 1162-8.
74. Dannenberg… 2006: Arthur M. Dannenberg, Pathogenesis of Human Pulmonary Tuberculosis: Insights from the Rabbit Model. ASM Press, 2006; 453.
75. Davies… 1999: Peter D.O. Davies. Multidrug Resistant Tuberculosis. 1999.
76. Dean… 2005: Dean L. Blood Goups ans Red Cell Antigens. (NCBI), National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD. 2005; 20892-6510.

77. Delgado… 2002: Delgado, J.C., Baena, A., Thim, S., Goldfeld, A.E., Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. J. Infect. Dis. 2002; 186, 1463–1468

78. Demkow… 2002a: Demkow U, Zielonka TM, Nowak-Misiak E, Filewska M, Bialas B, Strzalkowski J, Rapala K, Zwolska Z, Skopinska-Rozewska E. Humoral immune response against 38-kDa and 16-kDa mycobacterial antigens in bone and joint tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:1023–1028.

79. Demkow… 2004b: Demkow U, Ziokowski J, Filewska M, Białas-Chromiec B, Zielonka T, Michałowska-Mitczuk D, Kus´ J, Augustynowicz E, Zwolska Z, Skopin´ska-Ro´zewska E, Rowin´ska-Zakrzewska E. Diagnostic value of different serological tests for tuberculosis in Poland. J Physiol Pharmacol 2004; 55:57–66.

80. De Valliére… 2005: de Vallière S, Abate G, Blazevic A, Heuertz RM, Hoft DF. Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. Infect Immun. 2005; Oct;73(10):6711-20.

81. Donald… 2010: Donald F. Conrad[,1,*] Dalila Pinto[,2,*] Richard Redon[,1,3] Lars Feuk[,2,4] Omer Gokcumen[,5] Yujun Zhang[,1] Jan Aerts[,1] T. Daniel Andrews[,1] Chris Barnes[,1] Peter Campbell[,1] Tomas Fitzgerald[,1] Min Hu[,1] Chun Hwa Ihm[,5] Kati Kristiansson[,1] Daniel G. MacArthur[,1] Jeffrey R. MacDonald[,2] Ifejinelo Onyiah[,1] Andy Wing Chun Pang[,2] Sam Robson[,1] Kathy Stirrups[,1] Armand Valsesia[,1] Klaudia Walter[,1] John Wei[,2] Wellcome Trust Case Control Consortium[,†] Chris Tyler-Smith[,1] Nigel P. Carter[,1] Charles Lee[,5] Stephen W. Scherer[,2,6] and Matthew E. Hurles[1.] Origins and functional impact of copy number variation in the human genome Nature. 2010 April 1; 464(7289): 704–712.

82. Donoghue… 2004: Donoghue HD, Spilgelman M, Greenblatt CL, Lev-maor G, Bar-Gal GK, Matheson C, Vernon K, Nerlich AG, Zink AR. tuberculosis: from prehistory to Robert Koch, as revealed by ancient DNA.lancet Infect Dis 200. 4, 584-92.

83. Dorman… 2004: Dorman SE, Hatem CL, Tyagi S, et al. Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. Infect Immun; 2004. 72: 1700-5.

84. Dubos & Dubos…1952: Dubos R, Dubos J. The white plague: tuberculosis, man and society. Little, Brown, Boston. 1952.

85. Dubaniewicz… 2003:Dubaniewicz A, Moszkowska G, Szczerkowska Z, Hoppe A. Analysis of DQB1 allele frequencies in pulmonary tuberculosis: Preliminary report. Thorax 2003;58:890–1.

86. Dye… 1999: Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. JAMA; 1999; 282: 677-86.

87. Dye… 2005: Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Mehran Hosseini S, Raviglione MC. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. JAMA; 2005; 293: 2767-75.

88. Dye… 2006: Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. Lancet; 2006; 367: 938-40.

89. El Baghdadi… 2003: El Baghdadi J, Remus N, Benslimane A, Benslimane A, EL Annaz H, Chentoufi M, et al. Variants of the human NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in Morocco. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:599–602.

90. Espinal… 2003: Espinal MA. The global situation of MDR-TB. Tuberculosis; 2003; 83:44–51.

91. Escandón…1999: Terán-Escandón D, Terán-Ortiz L, Camarena-Olvera A, González-Avila G, Vaca-Marín MA, Granados J, Selman M. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. Chest. 1999; Feb;115(2):428-33.

92. Evans… 1994: Evans C. Historical Perspective. In: Davies P (ed.) Clinical tuberculosis. London: Chapman and Hall: 1994; 1-19.

93. Fan… 2010: Hong-min Fan*,#, Zhuo Wang#, Fu-Min Feng et.al. Association of TNF-α-238G/A and 308 G/A Gene Polymorphisms with Pulmonary Tuberculosis among Patients with Coal Worker's Pneumoconiosis. Biomed and Environm. Scien. 2010; 23, 137-145.

94. Fatkeneuer… 1999: Fatkeneuer G, Taelman H, lepage P,schwenk A, Wenzel R. the return of tuberculosis. Diagn microbial infect Dis. 1999; 34, 139-46.

95. Ferdous… 2008: K.J. Ferdous, R. Sultana, M. Hossain, M.S.H. Zahid and L.N. Islam, Evaluation of the Humoral Immune Response in Pulmonary Tuberculosis Patients. Research Journal of Immunology, 2008; 1: 36-44.

96. Floid… 2003: Floyd K., Wilkinson D., Gilks C. Comparison of Cost Effectiveness of Directly Observed Treatment (DOT) and Conventionally Delivered Treatment for Tuberculosis: Experience from Rural South Africa. British Medical Journal. 1997;315(7):1407–11. Flynn… 1993: Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, et al. An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection. Journal of Experimental Medicine; 1993. 178: 2249-54.
97. Flynn & Chan… 200: Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis Annu Rev Immunol. 2001;19:93-129.
98. Freidin… 2006: Freidin, M.B., Rudko, A.A., Kolokolova, O.V., Ondar, E.A., Strelis, A.K., Puzyrev, V.P., A comparative analysis of tuberculosis susceptibility genetic make-up in Tuvinians and Russians. Mol. Biol. (Mosk.) (2006) 40, 252–262.
99. Fulton… 2002: Fulton SA, Reba SM, Martin TD, Boom WH. Neutrophil-mediated mycobacteriocidal immunity in the lung during Mycobacterium bovis BCG infection in C57BL/6 mice. Infect Immun 2002; 70: 5322-7.
100. Gao… 2000: Gao PS, Fujishima S, Mao XQ, Remus N, Kanda M, Enomoto T, et al. Genetic variants of NRAMP1 and active tuberculosis in Japanese populations. International Tuberculosis Genetics Team. Clin Genet 2000;58:74–6.
101. Garratty… 2004: Garratty G, Glynn SA, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. Transfusion 2004; 44:703-6.
102. Gegia… 2011: Gegia M., kalandadze I., Madzgharashvili M., Furin J. Developing a human rights-based program for tuberculosis control in Georgia prisons. HHR. (2011). Vol 13, No 2.
103. Genetics… 2004: Genetics of the human race. Nat. Genet. 2004;36(11)
104. Gleiberman… 1984: Gleiberman L., Gershowitz H, Harburg E, Schork MA. Blood pressure and blood group markers: association with the MN locus**.** J Hypertens. 1984; 2(4):337-41.
105. Goh … 2006: Goh KS, Fabre M, Huard RC, Schmid S, Sola C, Rastogi N. Study of the gyrB gene polymorphism as a tool to differentiate among Mycobacterium tuberculosis complex subspecies further underlines the older evolutionary age of 'Mycobacterium canettii'. Mol Cell Probes 2006; 20: 182-90.

106. Goldfeld… 1998: Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Uglialoro AM, Turbay D, et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. JAMA 1998;279:226–8.

107. Costello… 1992: Costello AM, Kumar A, Narayan V, et al. Does antibody to mycobacterial antigens, including lipoarabinomannan, limit dissemination in childhood tuberculosis? Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 686-92.

108. Goswami… 2001: Goswami T, Bhattachargee A, Babal P, Searle S, Moore E, Li M, Blackwell JM. Natural-resistance-associated Macrophage protein 1 is an H+/bivalent cation antiporter. Biochem J. 2001; 354, 511-9.

109. Govoni… 1998: Govoni G, Gros P. Macrophage NRAMP1 and its role in resistance to microbial infections. Inflamm Res. 1998; 47, 277-84.

110. Greenwood… 2000: Greenwood CM, Fujiwara TM, Boothroyd LJ, et al. Linkage of tuberculosis to chromosome 2q35 loci, including NRAMP1, in a large aboriginal Canadian family. Am J Hum Genet; 2000; 67: 405-16.

111. Gumperz… 2001: Gumperz JE, Brenner MB. CD1-specific T cells in microbial immunity. Curr Opin Immunol. 2001; 13: 471-8.

112. Guidelines… 2005: Center for Disease Control and Prevention. "Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis and Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States." 2005; MMWR 54 (No. RR-17).

113. Gutierrez… 2005: M. Cristina Gutierrez1*, Sylvain Brisse2, Roland Brosch3, Michel Fabre4, Bahia Omaı¨s1, Magali Marmiesse3, Philip Supply5, Veronique Vincent1. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of Mycobacterium tuberculosis. PLoS Pathogens. 2005;Vol 1 | Issue 1 | e5.

114. Gupta & Chowdhuri… 1980: Madhu Gupta and A. N. Rai Chowdhuri. Relationship between ABO blood groups and malaria* Bull World Health Organ. 1980; 58(6): 913–915. PMCID: PMC2396015

115. Haas… 1994: Haas DW, des Pres RM. tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: A historical perspective on recent developments. Am J med 1994; 96, 439-450.

116. Hawn… 2006: Hawn, T.R., Dunstan, S.J., Thwaites, G.E., Simmons, C.P., Thuong, N.T., Lan, N.T., Quy, H.T., Chau, T.T., Hieu, N.T., Rodrigues, S., Janer, M., Zhao, L.P., Hien,

T.T., Farrar, J.J., Aderem, A., (2006) A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis. J. Infect. Dis. 194, 1127–1134.

117. Heldwein… 2002: Heldwein KA, Fenton MJ. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. Microbes Infect; (2002)4: 937-44.

118. Henao… 2006: Henao, M.I., Montes, C., Paris, S.C., Garcia, L.F., Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with different clinical presentations of tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.) (2006) 86, 11–19.

119. Hill… 2006: Hill, A.V., Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. Annu. Rev. Genet. (2006) 40, 469–486

120. Hingley-Wilson…2003: Hingley-Wilson, S.M., Sambandamurthy, V.K., and Jacobs, W.R., Jr. (2003). Survival perspectives from the world's most successful pathogen, Mycobac-terium tuberculosis. Nat. Immunol.4, 949–955.

121. Hirano… 1972: Hirano I. 1972. Association between ABO blood groups and tuberculosis in Japanese. Jap him Genet. 16:222-56.

122. Hoft… 2002b: Hoft DF, Worku S, Kampmann B, et al. Investigation of the relationships between immune-mediated inhibition of mycobacterial growth and other potential surrogate markers of protective Mycobacterium tuberculosis immunity. J Infect Dis 2002; 186: 1448-57.

123. Holmes…1998: Holmes CB, Hausler H, Nunn P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis Int J Tuberc Lung Dis 1998 2(2)

124. Hope… 2012: Hope J.Hope, How your blood group can affect your heart disease risk: Britons with 'O' type 'benefit from natural protection. 2012.

125. Hosp… 1997: Hosp, M., A.M. Elliott, J.G. Raynes, A.G. Mwinga and N. Luo et al., 1997. Neopterin, beta 2-microglobulin, and acute phase proteins in HIV-1-seropositive and -seronegative Zambian patients with tuberculosis. Lung, 175: 265-275.

126. Howard & Zwilling…1998: Howard A.D. and Zwilling B.S. Cytokine production by CD4 and CD8 T cells during the growth of Mycobacterium tuberculosis in mice. 1998. Clin Exp.Immunol. 113(3): 443-449.

127. Innis… 1988: ,Innis, M. A., K. B. Myambo, D. H. Gelfand, and M. A. D. Brow. DNA sequencing with Thermus aquaticus DNA polymerase and direct sequencing of polymerase chain reaction-amplified DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988; 85: 9436-9440.

128. Israel… 1944: Israel, H.L., Hetherington, H.W., Ord, J.G., A study of tuberculosis among students of nursing. JAMA. 1941; 117.

129. Issitt… 1985: Issitt P. D. Applied Blood Group Serology, 3-d ed. Montgomery Sc.Publ., Miami, USA, 1985; 738.

130. Iwanski & Medzitov… 2004: Iwanski A, Medzitov R. Toll-like Receptor Control of the adaptive Immune responses. Nat Immunol. 2004; 5, 987-95.

131. Jain… 1970: Jain R, C. ABO blood groups and pulmonary tuberculosis. Tubercle (Lond) 1970; 151:322-3.

132. Jain… 1984: Jain VK, Bishnoi HS, Beniwal OP, Misra SN. Immunoglobulin profile in pulmonary tuberculosis. J Postgrad Med 1984;30:80.

133. Jain… 2003: John R. Forbes and Philippe Gros. 2003. Iron, manganese, and cobalt transport by Nramp1 (Slc11a1) and Nramp2 (Slc11a2) expressed at the plasma membrane. Bood, Vol.102, N.5 E. Julián[1]; L. Matas[2]; A. Hernández[2]; J. Alcaide[3]; M. Luquin[1] Evaluation of a new serodiagnostic tuberculosis test based on immunoglobulin A detection against Kp-90 antigen. The Intern. J.of Tub. and Lun. Dis., Volume 4, Number 11, November 2000; 1082-1085(4)

134. Joseph… 1956: Joseph A. Buckwalter, M.D.; E. Bruce Wohlwend, M.D.; Donald C. Colter, M.D.; Robert T. Tidrick, M.D.; Lloyd A. Knowler, Ph.D. ABO Blood Groups and Disease. JAMA Vol 1956; 162, No. 13 >

135. Juffermans… 1998: Juffermans, N.P., A. Verbon, S.J. Van Deventer, H. Van Deutekom and P. Speelman et al., 1998. Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157: 1328-1331.

136. Julian… 2004: Julian E, Matas L, Alcaide J, Luquin M. Comparison of antibody responses to a potential combination of specific glycolipids and proteins for test sensitivity improvement in tuberculosis serodiagnosis. Clin Diagn Lab Immunol 2004;11: 70-6.

137. Kaercher…2011: Ko WY, Kaercher KA, Giombini E, Marcatili P, Froment A, Ibrahim M, Lema G, Nyambo TB, Omar SA, Wambebe C, Ranciaro A, Hirbo JB, Tishkoff SA. Effects of natural selection and gene conversion on the evolution of human glycophorins coding for MNS blood polymorphisms in malaria-endemic African populations Am J Hum Genet. 2011;Jun 10;88(6):741-54.

138. Karter… 2002: Karter A.J., Ferrara A., Liu J.Y., Moffet H.H., Ackerson L.M., Selby J.V.. JAMA. 2002; 287:2519–2527.

139. Kallmann… 1942: Kallmann FJ, Reisner D. Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. 1942; Am Rev Tuberc 47:549–574,

140. Kaufmann… 2001: Kaufmann SH. How Can Immunology contribute to the Control of Tuberculosis. Nat Rev Immunol. 2001; 1, 20-30.

141. Kemp… 1996: Kemp TJ, Poulter M, Carritt B. A recombination hot spot in the Rh genes revealed by analysis of unrelated donors with the rare D—phenotype. Am J Hum Genet. 1996; 59:1066-1073.

142. Khoury… 2009: Khoury M.J., McBride C.M., Schully S.D., Ioannidis J.P., Feero W.G., Janssens A.C., Gwinn M., Simons-Morton D.G., Bernhardt J.M., Cargill M., Chanock S.J., Church G.M.,….. Genetics in Medicine. 2009;11:559–567

143. Khor… 2007: Khor, C.C., Chapman, S.J., Vannberg, F.O., Dunne, A.,Murphy, C., Ling, E.Y., Frodsham, A.J., Walley, A.J., Kyrieleis, O., Khan, A., Aucan, C., Segal, S., Moore, C.E., Knox, K., Campbell, S.J., Lienhardt, C., Scott, A., Aaby, P., Sow, O.Y., Grignani, R.T., Sillah, J., Sirugo, G., Peshu, N.,Williams, T.N., Maitland, K., Davies, R.J., Kwiatkowski, D.P., Day, N.P., Yala, D., Crook, D.W., Marsh, K., Berkley, J.A., O'Neill, L.A., Hill, A.V., A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and and tuberculosis. Nat. Genet. 2007; 39, 523–528.

144. Kiango…1982: Kiango JS., Missingo R., Mzula E. The relationship of blood groups and hepatitis B virus antigen carrier state. East Afr Med J. 1982;59(12):816-8.

145. Kim… 2005: Kim HS, Park MH, Song EY, Park H, Kwon SY, Han SK, Shim YS. Association of HLA-DR and HLA-DQ genes with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Koreans: Preliminary evidence of associations with drug resistance, disease severity, and disease recurrence. Hum Immunol 2005; 66:1074–81.

146. Ko… 2011: Ko WY, Kaercher KA, Giombini E, Marcatili P, Froment A, Ibrahim M, Lema G, Nyambo TB, Omar SA, Wambebe C, Ranciaro A, Hirbo JB, Tishkoff SA. Effects of natural selection and gene conversion on the evolution of human glycophorins coding for MNS blood polymorphisms in malaria-endemic African populations. Am J Hum Genet. 2011 Jun 10;88(6):741-54.

147. Kochar… 2011: Kochar R, Fallon MB Pulmonary diseases and the liver. Clin Liver Dis. 2011; Feb;15(1):21-37.

148. Kojic... 1977: Kojic T., Dojcinova A., Dojcinov D., Stojanovic O., Jakulic S., Susakovic N., Gligorovic V. Possible genetic predisposition for alcohol addiction. Adv Exp Med Biol. 1977; 85A:7-24.

149. Kothare… 1959: Kothare, S.N.: ABO blood groups in relation to pulmonary tuberculosis. A preliminary report. J. Postgrad. Med., 1959; **5:** 94-98.

150. Krutzik… 2001: Krutzik SR, Sieling PA, modlin RL. The Role of Toll-like Receptor in Host defense Against Micobacterial infection. Curr Opin Immunol. 2001; 13, 104-8.

151. Kucher… 2000: Kucher AN., Puzyrev VP., Chernetsov DB., Erdynieva LS., Sanchat NO. "Polymorphism of immunological and biochemical marker genes in rural populations of the Tuva Republic"**.** Genetika. 2000; 36(4):562-9.

152. Kusuhara… 2007: Kusuhara K, Yamamoto K, Okada K, Mizuno Y, Hara T. Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes. Int J Immunogenet. 2007; 34: 35-44.

153. Kurashima… 1997: Kurashima K., Mukaida n. Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of tuberculosis patients. Am J. Respit. Crit Care Med. 1997; 155(4): 1474-7.

154. Lalvani… 1998: Lalvani A; Brookes R; Wilkinson RJ; Malin AS; Pathan AA; Andersen P; Dockrell H; Pasvol G; Hill AV. Human cytolytic and interferon gamma-secreting CD8+ T lymphocytes specific for Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95:270-275

155. Larrea… 2006: Carlos Fernández de Larrea[I]; Jacobus Henry de Waard[II]; Francesca Giampietro[III]; Zaida Araujo[III] The secretory immunoglobulin A response to

Mycobacterium tuberculosis in a childhood population Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2006; vol.39 no.5.

156. Lawyer… 1989: Lawyer, F. C., S. Stoffel, R. K. Saiki, K. Myambo, R. Drummond, and D. H. Gelfand. Isolation, characterization, and expression in Escherichia coli of the DNA polymerase gene from Thermus aquaticus. J. Biol. Chem. 1989;264: 6427-6437.

157. Le Cabec… 2000: Le Cabec V, Cols C, Maridonneau-Parini I. Nonopsonic phagocytosis of zymosan and Mycobacterium kansasii by CR3 (CD11b/CD18) involves distinct molecular determinants and is or is not coupled with NADPH oxidase activation. Infect Immun. 2000; 68: 4736-45.

158. Lee… 2000: Lee H, Park HJ, Cho SN, Bai GH, Kim SJ. Species identification of mycobacteria by PCR-restriction fragment length polymorphism of the rpoB gene. J Clin Microbiol 2000; 38: 2966-71.

159. Lee…2005: Lee HW, Lee HS, Kim DK, et al. Lack of an association between interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms and tuberculosis in Koreans. Respiration. 2005; 72: 365-8.

160. Lee …2005: Lee HW, Lee HS, Kim DK, Ko DS, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Lack of an association between interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms and tuberculosis in Koreans. 2005; Respiration 72:365–368.

161. Lefford… 1975: Lefford, M. J.: Editorial-Delayed hypersensitivity and immunity in pulmonary tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1975; 111: 243-246.

162. Li… 2006: Li, H.T., Zhang, T.T., Zhou, Y.Q., Huang, Q.H., Huang, J., SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2006; 10, 3–12.

163. Li… 2006: Li HT, Zhang TT, Huang QH, Lv B, Huang J. [Meta-analysis on NRAMP1 gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility in east-asia population]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi; 2006; 27: 428-32

164. Liaw… 2002: Liaw YS, Tsai-Wu JJ, Wu CH, Hung CC, Lee CN, Yang PC, et al. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility of tuberculosis in Taiwanese. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:454–60.

165. Liu… 1995: Liu J, Fujiwara TM, Buu NT, Sanchez FO, Cellier M, Paradis AJ, et al. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of

the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene. American Journal of Human Genetics; 1995; 56: 845-53.

166. Liu… 2006: Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science; 2006; 311: 1770-3.

167. Long… 2000: Long R. Drug-resistant tuberculosis. CMAJ 2000; 163(4); 425 A

168. Lopez-Marin… 2003: Lopez-Marin LM, Segura E, Hermida-Escobedo C, Lemassu A, Salinas-Carmona MC.6,6´-Dimycoloyl trehalose from a rapidly growing Mycobacterium: an alternative antigen for tuberculosis serodiagnosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 36: 47-54.

169. Lounis… 2001: Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J, gordeuk VR, Boelaert JR. (2001) Iron and Mycobacterium tuberculosis nfection. J clin Virol 20, 123-6.

170. Lyashchenko… 1998: Lyashchenko, K., R. Colangeli, M. Houde, et al. Heterogeneous antibody responses in tuberculosis. Infect. Immun. 1998; 66:3936-3940.

171. Ma… 2002: Ma X, Dou S, Wright JA, Reich RA, Teeter LD, EL Sahly HM, et al. 50 Dinucleotide repeat polymorphism of NRAMP1 and susceptibility to tuberculosis among Caucasian patients in Houston, Texas. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:818–23.

172. Maddison… 1975: S.E. Maddison, C.C. Stewart, C.E. Farshy, C.B. Reimer. The relationship of race, sex, and age to concentrations of serum immunoglobulins expressed in international units in healthy adults in the USA. Bull World Health Organ. 1975; 52(2):179-185.

173. Mak… 2007: Mak, J.C., Leung, H.C., Sham, A.S., Mok, T.Y., Poon, Y.N., Ling, S.O., Wong, K.C., Chan-Yeung, M., Genetic polymorphisms and plasma levels of transforming growth factor-beta(1) in Chinese patients with tuberculosis in Hong Kong. Cytokine (2007) 40, 177–182

174. Malik & Schurr… 2002: Malik S, Schurr E. Genetic susceptibility to tuberculosis. Clin Chem Lab Med. 2002; 40: 863–8.

175. Markovic… 1991: Markovic **S**, Bozicevic D, Simic D, Brzovic Z. Genetic markers in the blood of multiple sclerosis patients. Neurol Croat. 1991;41(1-2):3-12.

176. Martinson… 2011: Martinson, N.A., et al. "New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection." NEJM; 2011; 365; 11-20.

177. Masse… 1979: Masse H., Damiani P. Mortalite par cuse grouse sanguines et surcharge ponderale. J. Soc. statist. Paris. 1979; Vol.120,suppl.2.p.11.

178. Medzitov… 2001: Medzitov R. Toll-like receptors and Innate Immunity. Nat Rev Immunol. 2001; 1, 135-45.

179. Messeter…1984: Messeter L, Brodin T., Crester M. A. et.al. Mouse monoclonal antibodies with anti-A, anti-B or anti-AB specificities, some superior to human polyclonal ABO reagents. Vox Sang. 1984; V. 46. P. 185-194.

180. Millar… 1908: Millar JG. On the spread and prevention of tuberculosis in Pondoland, South Africa. BMJ. 1908; 1:380–382,9-11.

181. Montanes… 2011: M. Montañés C, Gicquel B. New tuberculosis vaccines. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; Mar;29 Suppl 1:57-62.

182. Motulsky… 1960: Motulsky AG. Metabolic polymorphisms and the role of infectious diseases in human evolution. Human Biology (1960) 32:28–62.

183. Moore… 2001: Moore, K.W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R.L., O'Garra, A., Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annu. Rev. Immunol. 2001; 19, 683–765.

184. Morrison… 1966: Morrison A I, The ABO blood groups and acute biologic false positive serological tests for syphilis. British journal of venereal diseases 04/1966; 42(1):37-9.

185. Moreno… 2007: Moreno, O.M., Gonzalez, C.I., Saaibi, D.L., Otero, W., Badillo, R., Martin, J., Ramirez, G., Polymorphisms of IL-10 gene promoter and rheumatoid arthritis in a Colombian population. Iomedica. 2007; 27, 56–65

186. Mourant… 1976: Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms. Oxford University Press. 1976.

187. Mourant… 1978: Mourant, A.E., Kopec, A.C. and Domaniewska-Sobczak, K.: Blood Groups and Diseases. A Study of Associations of Diseases With Blood Groups and Other Polymorphisms. Oxford University Press, Oxford. 1978.

188. Nagervadze... 2005: Nagervadze M., Diasamidze A., Akhvlediani L., Gogitidze T., Dumbadze G., Khakvashi N. Correlation between blood RH sistems group antigens with pulmonary tuberculosis. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Ser. B, V. 3, N 4, 2005; 47-51.

189. Nagervadze... 2006: Nagervadze M., Akhvlediani L., Dumbadze G., Bagrationi K., Diasamidze A. Distribution of Rh-Hr antigens in Adjara population. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Ser. B, Vol. 4, N 1, 2006; 48-51.

190. Nagervadze... 2006: Nagervadze M., Diasamidze A., Akhvlediani L., Gogitidze T., Dumbadze G., Cecxladze D. Correlation between blood ABO sistems group antigens with pulmonary tuberculosis. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol.Ser. B, vol. 5, N 2, 2006.

191. Nasidze… 1995: Nasidze IS. Genetic polimorfisms of the Caucasus ethnic groups: Distribution of some serum protein and red cell enzyme genetic markers. Gene Geogr. 1995; 9(2):91-116.

192. Nath… 1963: Nath, K., Jolly, J.G. and Parashar, S.K.: Blood groups and susceptibility to disease. J. Assoc. Physicians India, **11**: 667-674 (1963).

193. Naumov... 1993: Naumov VN, Shaĭkhaev AIa, Pospelov LE, Testov VV Immunogenetic factors in pulmonary tuberculosis surgery. Problemy Tuberkuleza 1993(4):17-9].

194. Navani… 1962: Navani, H. and Narang, R.K.: A study of blood groups in pulmonary tuberculosis. Ind. J. Chest Dis., 1962; 4: 109-113.

195. Nazaretian… 1993: Nazaretian MK., Nersisian VM., Martirosian IG., Musaelian NO., Nalian AA. Distribution of immunogenetic markers of erythrocyte systems in ischemic heart disease**.** Gematol Transfuziol. 1993; 38(6):40-2.

196. Nelson… 2004: Nelson LJ, Wells CD Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(5): 636 - 647.

197. Nerlich… 1997: Nerlich ag. Has CJ, Zink A, Szeimes U, hagedon HG. (1997) Molecular evidence for tuberculosis in an encient Egyptian mummy. Lancet 350, 1404.

198. Netea… 2005: Netea MG, Azam T, Ferwerda G, Girardin SE, Walsh M, et al. IL-32 synergizes with nucleotide oligomerization domain (NOD) 1 and NOD2 ligands for IL-1beta and IL-6 production through a caspase 1-dependent mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102: 16309–16314

199. Nevo… 2006: Nevo Y, Nelson N. (2006) The NRAMP family of metal-ion transporters. Biochim Biophys Acta; 1763; 609-20.

200. Niimi… 2002: Niimi, T., Sato, S., Sugiura, Y., Yoshinouchi, T., Akita, K., Maeda, H., Achiwa, H., Ninomiya, S., Akita, Y., Suzuki, M., Nishio, M., Yoshikawa, K., Morishita, M.,

Shimizu, S., Ueda, R., Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2002; 6, 510–515.

201. Norrgard… 1984: Norrgard O., Cedergren B., Angquist KA., Beckman L. Blood groups and HLA antigens in patients with abdominal aortic aneurysms. Hum Hered. 1984; 34(1):9-13.

202. North… 1999: North RJ, LaCourse R, Ryan L, Gros P. Consequence of Nramp1 deletion to Mycobacterium tuberculosis infection in mice. Infect Immun; 1999; 67: 5811-4.

203. Novembre… 2008: Novembre J., Johnson T., Bryc K., Kutalik Z., Boyko A.R., Auton A., Indap A., King K.S., Bergmann S., Nelson M.R., Stephens M., Bustamante C.D.. Nature. 2008; z 456:98–101.

204. Oddo… 1998: Oddo M, Renno T, Attinger A, Bakker T, MacDonald HR, Meylan PR. Fas ligandinduced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular Mycobacterium tuberculosis. J Immunol 1998; 160: 5448-54.

205. Ogasawara… 1996: Ogasawara K. et al. Molecular genetic analysis of variant phenotypes of the ABO blood group system. Blood. 1996; V. 88. № 7. P. 2732-2737.

206. Okuda… 1997: Okuda H, Kawano M, Iwamoto S, et al. The RHD gene is highly detectable in RhD-negative Japanese donors. J Clin Invest. 1997;100:373-379.

207. Omstock… 1978: Omstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit study. Am Rev Respir Dis (1978) 117:621–624,)

208. Oral… 2006: Oral, H.B., Budak, F., Uzaslan, E.K., Basturk, B., Bekar, A., Akalin, H., Ege, E., Ener, B., Goral, G., Interleukin-10 (IL-10) gene polymorphism as a potential host susceptibility factor in tuberculosis. Cytokine. 2006; 35, 143–147.

209. Oriol… 1986: Oriol R., Le Pendu J., Mollison P. Genetics of AB0, H, Lewis, X and related antigens. Vox Sang. 1986; V. 51. P. 161-171

210. Oriol… 1990: Oriol R. Genetic control of the fucosylation of ABH precursor chains. Evidence for new epistatic interactions in different cells and tissues. J. Immunogenet. 1990; V. 17. P. 235-245.

211. Ottenhoff… 2005: Ottenhoff TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. control of Human Host Immunity to mycobacteria. Tuberculosis (Edinb) 2005; 85,53-64.

212. Overfield & Klauber… 1980: Overfield T, Klauber M R. Prevalence of tuberculosis of Eskimos Having Blood group B gene. Hum Biol; 1980; 52:8792.

213. Palomino… 2007: Palomino – Leão – Ritacco. Tuberculosis From basic science to patient care. 2007.

214. Parsons …1985: Parsons S. F. Monoclonal antibodies in blood group serology. Med. Lab. Sc. 1985. V. 42. P. 361-366.

215. Pedrosa…2000: Pedrosa J, Saunders BM, Appelberg R, Orme IM, Silva MT, Cooper AM. Neutrophils play a protective nonphagocytic role in systemic Mycobacterium tuberculosis infection of mice. Infect Immun 2000; 68: 577-83.

216. Platonova… 1999: Platonova IL. Metabolic changes in blood in pulmonary tuberculosis patients from various blood groups. Ukr BiokhimZh. 1999;71(5):94-6.

217. Prithvi… 2011: Prithvi R. Sharma a,b,1, Shweta Singh a,b,1, Mamta Jena b,c,1, Gunja Mishra a, Ravi Prakash a, P.K. Das c, R.N.K. Bamezai b, P.K. Tiwari a,*. Coding and non-coding polymorphisms in VDR gene and susceptibility to pulmonary tuberculosis in tribes, castes and Muslims of Central India. Infection, Genetics and Evolution. 2011; 11 1456–1461.

218. Pugin … 1994: Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, Kravchenko VV, Akamatsu Y, Nishijima M, Glauser MP, Tobias PS & Ulevitch RJ .1994.

219. Puzyrev… 2002: Puzyrev VP, Freidin MB, Rudko AA, Strelis AK, Kolokolova OV. Polymorphisms of the candidate genes for genetic susceptibility to tuberculosis in the Slavic population of Siberia: a pilot study. Mol Biol 2002;36:788–91.

220. Ramachandraiah… 1984: Ramachandraiah, T., Deep Kumar, V.S. and Annapurana, S.L.M.: ABO blood group in relation to bronchial asthma and pulmonary tuberculosis. J. Ind. Anthrop. Soc., 1984; 19: 125-130.

221. Rao… 1994: Rao S; Sukhesh Rao Pulmonary tuberculosis and ABO blood groups : an association?. Lung India. 1994; Feb; 12(1): 35-6.

222. Rao…2012: Rao B.N., Reddy V.D., Sahu P.S., Veerendra KumarA., David M.A., YugandharP., MuralishwarRao J. The ABO Blood Group Distribution and Pulmonary Tuberculosis. JCDR/2012/4370:2267

223. Raja… 2002: Alamelu Raja,1* K. R. Uma Devi,1 B. Ramalingam,1 and Patrick J. Brennan2. Immunoglobulin G, A, and M Responses in Serum and CirculatingImmune Complexes Elicited by the 16-Kilodalton Antigen ofMycobacterium tuberculosis. clin and Diagn lab immunol. 2002; 308–312.

224. Raja… 2004: Raja A Immunology of tuberculosis. Indian J Med Res. 2004; Oct;120(4):213-32.

225. Rajpal … 2011: Rajpal SK , Snehal SW, Milind SP1, Hemant JP2, Girdhar MT1and Hatim FD. Mycobacterium Tuberculosis Heat Shock Protein 16 as a Potential Marker for Latent TB: A Preliminary Findings, J Clin Cell Immunol 2011, 2:5

226. Raqib… 2003: Raqib R, Rahman J, Kamaluddin AK, et al. Rapid diagnosis of active tuberculosis by detecting antibodies from lymphocyte secretions. J Infect Dis 2003; 188: 364-70.

227. Ravikumar… 1999: Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, Lakshmi SS, Kumaran PP, Paramasivan CN, et al. Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India. Tuber Lung Dis 1999;79:309–17.

228. Reddy & Usha… 1990: Reddy VD, Usha T. ABO blood groups and pulmonary tuberculosis in Warangal District of Telangana region. J Indian Med Assoc. 1990; Dec;88(12):337-8.

229. Reddy… 2003: Reddy, V.R., Ramamohan, K. and Reddy, Raqib R, Rahman J, Kamaluddin AK, et al. Rapid diagnosis of active tuberculosis by detecting antibodies from lymphocyte secretions. J Infect Dis 2003; 188: 364-70.

230. Reguigne-Arnould…1995: Reguigne-Arnould I., Couillin p., Mollisone R., Faure S., Fletcher A., Kelly R. J., Lowe J. B., Oriol R. Relative positions of two clusters of human α-L-fucosyltransferases in 19q (FUT1-FUT2) and 19q (FUT6-FUT3-FUT5) within the microsatellite genetic map of chromosome 19. Cytogenet. Cell Genet. 1995; V.71, p.158-162.

231. Reid… 2004: Reid ME and Lomas-Francis C.Williams A, Reljic R, Naylor I, et al. Passive protection with immunoglobulin A antibodies against tuberculous early infection of the lungs. Immunology 2004; 111: 328-33.

232. Reid… 2009: Reid ME. MNS blood group system: a review. Immunohematology. 2009;25(3):95-101.

233. Reljic… 2006: Reljic R, Clark SO, Williams A, et al. Intranasal IFNgamma extends passive IgA antibody protection of mice against Mycobacterium tuberculosis lung infection. Clin Exp Immunol 2006; 143: 467-73.

234. Remus… 2004: Remus N, El Baghdadi J, Fieschi C, et al. Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco. J Infect Dis; 2004; 190: 580-7.

235. Riedel & Kaufmann…1997: Riedel DD, Kaufmann SH. Chemokine secretion by human polymorphonuclear granulocytesafter stimulation with Mycobacterium tuberculosis and lipoarabinomannan. Infect Immun 1997; 65: 4620-3.

236. Rohini… 2012: Rohini K., Srikumar P. S., and Mahesh Kumar A. A Study on the Serum Immunoglobulin Levels in Pulmonary Tuberculosis Patients International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics. 2012; Vol. 2, No. 4, July 280

237. Rom & Garay… 2003: William N. Rom, Stuart M. Garay. Tuberculosis. 2003. ISBN-10: 0781736781 Edition: Second.

238. Rom & Garay… 2004: William N. Rom , Stuart M. Garay. Tuberculosis. 2004.

239. Ryan… 1992: Ryan F. The forgotten plague: how the battle against tuberculosis was won – and lost. 1st Ed. Little, Brown and Company, New York. 1992.

240. Ryu… 2000: Ryu S, Park YK, Bai GH, Kim SJ, Park Sn, Kang S. 3´UTR polymorphisms in the NRAMP1 gene are associated with susceptibility to Tuberculosis in Koreans. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4, 577-80.

241. Sadek…1998: Sadek MI, Sada E, Toossi Z, Schwander SK, Rich EA. Chemokines inducedby infection of mononuclear phagocytes with mycobacteria and present in lung alveoli during active pulmonary tuberculosis. Am J Resp Cell Mol Biol 1998 ; 19:513–21

242. Saha… 1985: Saha N. Blood Groups and diseases. 1985; vol 26. NO 26,

243. Saha & Banerjee … 1968: Saha N, Banerjee B. Incidence of ABO and RH blood groups in pulmonary tuberculosis in different ethnic groups. J Med Genet. 1968;5(4):306–307.

244. Saiki… 1989: Saiki, R. K., and D. H. Gelfand. Introducing Ampli Taq DNA polymerase. Amplifications. 1989; 1:4-6

245. Saiki… 1985: Saiki, R. K., S. Scharf, F. Faloona, K. B. Mullis, G. T. Horn, H. A. Erlich, and N. Arnheim. Enzymatic amplification of globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science. 1985; 230: 1350- 1354.

246. Salinas-Carmona…2004: Salinas-Carmona MC, Perez-Rivera I. Humoral immunity through immunoglobulin M protects mice from an experimental actinomycetoma infection by Nocardia brasiliensis. Infect Immun 2004; 72: 5597-604.

247. Salmon… 1979: Salmon Ch. Erythrocyte blood groups and geographic pathology. Rev. Epidemiol. Saute Publ. 1979; V.27. № 5-6. P.384 - 397

248. Sainz… 1997: Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, et al. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. New England Journal of Medicine; 1997; 337: 77-82.

249. Satti… 2008: Hind Satti,* Kwonjune Seung,† Salmaan Keshavjee,† and Jennifer Furin †. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Lesotho. Emerg Infect Dis. 2008; vol. 14(6): 992–993.

250. Schenken-Brunner… 2000: Schenken-Brunner H. Human blood groups. Chemical and biochemical basis of antigen specificity. 2000; 636.

251. Schlesinger… 1993: Schlesinger LS. Macrophage phagocytosis of virulent but not attenuated strains of Mycobacterium tuberculosis is mediated by mannose receptors in addition to complement receptors. J Immunol 1993; 150: 2920-30.

252. Schmidt & Scheil… 2003: Schmidt HD, Scheil HG. Blood group frequencies in Romania: microregional and ethnic differences. Anthropol Anz .2003; 61 (4): 381-93.

253. Schluger & Rom… 1998: Schluger NW, Rom WN. The Host immune Response to tuberculosis. Am j respire Crit Care med. 1998; 157, 679-91.

254. Schluger…2001: Chan ED, Chan J, Schluger NW. What is the role of nitric oxide in murine and human host-defense against tuberculos is? Current knowledge. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001; 25: 606-612.

255. Schwenk & Macallan…2000: Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2000; Jul;3(4):285-91.

256. Seth & Chahal… 2003: N. Seth and S.M.S. Chahal. A Study of Red Cell Genetic Markers in Pulmonary Tuberculosis. Anthropologist, 2003; 5 (1): 53-56.

257. Selvaraj… 2001: Selvaraj, P., Sriram, U., Mathan Kurian, S., Reetha, A.M., Narayanan, P.R., Tumour necrosis factor alpha (-238 and -308) and beta gene polymorphisms in pulmonary tuberculosis: haplotype analysis with HLA-A, B and DR genes. Tuberculosis (Edinb.) 2001; 81, 335–341.

258. Segovia & Fishbein…1971: Serum Immunoglobulins in pulmonary tuberculosis. Segovia & Fishbein Chest, Vol. 60, No2 Aug. 1971; 131-136.

259. Serbina… 2001: Serbina NV, Lazarevic V, Flynn JL. CD4(+) T cells are required for the development of cytotoxic CD8(+) T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol 2001; 167: 6991-7000.

260. Sharma…2011: Prithvi R. Sharma a,b,1, Shweta Singh a,b,1, Mamta Jena b,c,1, Gunja Mishra a, Ravi Prakash a, P.K. Das c, R.N.K. Bamezai b, P.K. Tiwari a,* Coding and non-coding polymorphisms in VDR gene and susceptibility to pulmonary tuberculosis in tribes, castes and Muslims of Central India. Infection, Genetics and Evolution. 2011; 11 1456–1461.

261. Shaw… 1997: Shaw, M.A., Collins, A., Peacock, C.S., Miller, E.N., Black, G.F., Sibthorpe, D., Lins- Lainson, Z., Shaw, J.J., Ramos, F., Silveira, F., Blackwell, J.M., Evidence that genetic susceptibility to Mycobacterium tuberculosis in a Brazilian population is under oligogenic control: linkage study of the candidate genes NRAMP1 and TNFA. Tuber. Lung Dis. 1997; 78, 35–45.

262. Shenoy & Daftary… 1962: Shenoy, M.A. and Daftary, V.G., 1962. Ind. J. Med. Sc., 16 : 493

263. Shibata… 1997: Shibata A., Whittemore A.S.. Prostate. 1997;32:65–72.

264. Shin… 2005: Shin, H.D., Park, B.L., Kim, Y.H., Cheong, H.S., Lee, I.H., Park, S.K., Common interleukin 10 polymorphism associated with decreased risk of tuberculosis. Exp. Mol. Med. 2005; 37, 128–132.

265. Shinnic… 1995: Shinnic KT. Current topics in microbiology and immunology. Springer, New York, 1996; pp 239–262

266. Sidhu… 1974: Sidhu, L.S., Singh, J., Bhatnagar, D.P. and Pahuja, J.K.: Association of pulmonary tuberculosis with ABO and Rh (D) blood groups. In : Human Population Genetics In India. Orient Longman Ltd., New Delhi. 1974; 135-140.

267. Silva… 2003: Silva VMC, Kanaujia G, Gennaro ML, Menzies D. Factors associated with humoral response to ESAT-6, 38 kDa and 14 kDa in patients with a spectrum of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:478–484.

268. Singh… 2003: Singh KK, Dong Y, Hinds L, et al. Combined use of serum and urinary antibody for diagnosis of tuberculosis. J Infect Dis 2003; 188: 371-7.

269. Skamene… 1994: Skamene E. The BCG gene story. Immunobiology 1994; 191: 451-60.

270. Skelding… 2006: Skelding KA, Hickey DK, Horvat JC, et al. Comparison of intranasal and transcutaneous immunization for induction of protective immunity against Chlamydia muridarum respiratory tract infection. Vaccine 2006; 24: 355-66.

271. Smith & Freidin… 2004: Smith I. Frieden T., What is the health, social, and economic burden of tuberculosis. 2004; 233-7, In: (ed).

272. Smith…2003: Smith I.). Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 463-96

273. Soborg… 2002: Soborg C, Andersen AB, Madsen HO, Kok-Jensen A, Skinhoj P, Garred P. Natural resistance-associated macrophage protein 1 polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. J Infect Dis 2002;186:517–21.

274. Soolingen…2001: Van Soolingen, D., P. E. W. de Haas, and K. Kremer. Restriction fragment length polymorphism typing of Mycobacteria, p. 165-203. *In* T. Parisch and N. G. Stoker (ed.), *Mycobacterium tuberculosis* protocols. Humana Press, Totowa, N.J. 2001.

275. Stead… 1990: Stead, W.W., Senner, J.W., Reddick, W.T., Lofgren, J.P., Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis. N. Engl. J. Med. 1990; 322, 422–427.

276. Stead… 1992: Stead WW. Genetics and resistance to tuberculosis: could resistance be enhanced by genetic engineering? Ann Intern Med (1992) 116:937–941

277. Stop TB… Stop TB Partnership, Tuberculosis and human rights. Avail. at http://www.stoptb.org/assets/documents/global/hrtf/Briefing%20note%20on%20TB%20and%20Human%20Rights.pdf.

278. Strategy… 2011-2015: 2 Getting to zero. 2011–2015 strategy. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS.

279. Sugavara… 1999: Sugawara I, Yamada H, Mizuno S, Li CY, Nakayama T, Taniguchi M. Mycobacterial infection in natural killer T cell knockout mice. Tuberculosis (Edinb) 2002; 82: 97-104.

280. Schluger-neil…2001: W. SCHLUGER-NEIL "Changing Approaches to the Diagnosis of Tuberculosis", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 164, No.1. 2001; pp. 2020-2024.

281. Systems of… 2000 : Systms of immunogenetical polymorphism, 2000.

282. Takahashia… 2008: Kosuke Takahashia, Yoshinori Hasegawaa, Tomoji Abeb, Tomoko Yam. SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis (2008) 88, 52–57

283. Taype… 2010: Taype CA, Shamsuzzaman S, Accinelli RA, Espinoza JR, Shaw MA. (2010) Genetic susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. Infect Genet Evol. (4):495-504.

284. Thamaria... 2010: J.P. Thamaria K.C. Marthur and S.A. Husain. Frequency Distribution of ABO Blood Groups Aamong GeneralL Population of Northern Rajasthan and Among Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Cases with Particular Reference tu Rate of in-activation of Isoniazid Ind. J. Tub., 2010;Vol. XIX, No, 1).

285. Tiemersma… 2011: Tiemersma EW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIVnegative patients: A systematic review. PLoS ONE, 2011; 6(4): e17601.

286. Teitelbaum… 1998: Teitelbaum R, Glatman-Freedman A, Chen B, et al. A mAb recognizing a surface antigen of Mycobacterium tuberculosis enhances host survival. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 15688-93

287. Tielsch… 1991: Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M., Quigley H.A., Javitt J.. JAMA. 1991;266:369–374.

288. Tarver-Carr… 2002: Tarver-Carr M.E., Powe N.R., Eberhardt M.S., LaVeist T.A., Kington R.S., Coresh J., Brancati F.L.. Jam. Soc. Nephrol. 2002;13:2363–2370.

289. Toman´s… 2004: Toman´s tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. 2nd ed. Geneva, WHO, 2004;334.

290. Toossi & Ellner… 1998: Toossi, Z., Ellner, J.J., The role of TGF beta in the pathogenesis of human tuberculosis. Clin. Immunol. Immunopathol. 1998;87, 107–114.

291. Toossi… 1995: Toossi Z, Gogate P, Shiratsuchi H, Young T, Ellner J.J. Enahnced Production TGF-beta by Blood monocytes from patients with Active tuberculosis and Presence of TGF-beta In tuberculosis granulomatosis Lung lesions. J Immunol. 1995; 154, 465-473.

292. Tuberculosis…2007: Tuberculosis. Nat. Genet. 2007; 39, 523–528

293. Tyagi… 2010: S.P. Tyagi, M. Prasad, K,B. Khare, P. Bahadur And S. Hameed. Blood Genetics in Pulmonary tuberculosis. Ind. J. Tub., 2010;Vol. XX, No. 1.

294. Uitterlinden… 2004: Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 2004; 338: 143-56.

295. Uitterlinden… 2006: Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. Ann Intern Med; 2006; 145: 255-64.

296. Ukaejiofo & Nubila… 2006: Ukaejiofo EO, Nubila T. Association between ABO, Rhesus blood group systems and haemoglobin genotype among confirmed HIV/AIDS-TB co-infected patients in Enugu Urban, Nigeria. West African journal of Medicine. 2006; Jan-Mar;25(1):61-4.

297. Underhill… 2000: Underhill P.A., Shen P., Lin A.A., Jin L., Passarino G., Yang W.H., Kauffman E., Bonné-Tamir B., Bertranpetit J., Francalacci P., Ibrahim M., Jenkins T., Kidd J.R., Mehdi S.Q., Seielstad M.T., Wells R.S., Piazza A., Davis R.W., Feldman M.W., Cavalli-Sforza L.L., Oefner P.J.. Y chromosome sequence variation and the history of human populations Nat. Genet. 2000;26:358–361

298. Urban…2006: Urban CF, Lourido S, Zychlinsky A. How do microbes evade neutrophil killing? Cell Microbiol 2006; 8: 1687-96.

299. USAID… 2007: United States Agency for International Development. 2007.

300. Van der Eijk… 2007: Van der Eijk, E.A., van de Vosse, E., Vandenbroucke, J.P., van Dissel, J.T., Heredity versus environment in tuberculosis in twins: the 1950s United Kingdom Prophit Survey Simonds and Comstock revisited. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176, 1281–1288.

301. Vankayalapati… 2004: Vankayalapati R, Klucar P, Wizel B, et al. NK cells regulate CD8+ T cell effector function in response to an intracellular pathogen. J Immunol 2004; 172: 130-7.

302. Varsahr… 2003: Varsahr AM., Dubova NA., Kutuvev IA. Serological researches in the south of Moldavia in connection with the problem of the Gagauzes, the Moldavians and Bulgarians. Anthropol Anz. 2003; 61 (4): 395-411.

303. Verbon… 1999: Verbon, A., N. Juffermans, S.J. Van Deventer, P. Speelman and H. Van Deutekom et al., Serum concentrations of cytokines in patients with active tuberculosis. Clin. Exp. Immunol., 1999; 115: 110-113.

304. Vidal… 1996: Vidal SM, Pinner E, Lepage P, Gauthier s, Gros P. Natural resistance in Intracellular Infections: Nramp1 encodes a Membrane Phosphoglycoprotein Absent in Macrophages from Susceptible (Nramp1 D1690 Mouse Strains. J Immunol 1996; 157, 3559-68.

305. Viskum… 1975: Viskum K. The ABO and rhesus blood groups in patients with pulmonary tuberculosis**.** Tubercle. 1975;56(4):329-34.

306. Voak …1986: Voak D. Monoclonal antibodies: application to blood group serology. Labmedica., 1986;V. 3, № 4. P. 27-31.

307. Voak… 1989: Voak D. Monoclonal antibodies in blood group serology. Transfusion Sci. 1989; V. 10. N1. P. 5 - 13

308. Vogel… 1970: Vogel F. ABO Blood Groups and Disease. Am J Hum Genet 1970; 22;264-75.

309. Vojvodic… 2000: Vojvodic S. Inhibitory activity of blood group antigens M and N in inhibition of virus hemagglutination reactions of influenza viruses**.** Med Pregl. 2000; 53(1-2):7-14.

310. Voevoda… 2006: Voevoda M.I., Stepanov V.A., Romaschenko A.G., Maximov V.N.. Bulleten SO RAMN. Acta Naturae" 2006;(2):63–72.

311. Volkova… 1991: Volkova KI., Blinetskaia ZS., Fateev IN. Genetic blood markers of the ABO system in patients with pulmonary tuberculosis in relation to ethnic origin Probl Tuberk. 1991; (10):55-8.

312. Wassel… 2009: Wassel C.L., Pankow J.S., Peralta C.A., Choudhry S., Seldin M.F., Arnett D.K.. Cardiovasc. Genet. 2009; 2:629–636.

313. Watkins W. M., Greenwell, P., Yates, A., and Johnson, P. Regulation of the expression of carbohydrate blood group antigens. Biochem. 1988. V. 70. P. 1597-1611.

314. Wenner & Yan… 2003: Wenner, C.E., Yan, S., Biphasic role of TGF-beta1 in signal transduction and crosstalk. J. Cell. Physiol. 2003; 196, 42–50.

315. White… 1994: White JK, Shaw MA, Barton CH, Cerretti DP, Williams H, Mock MA, et al. Genetic and physical mapping of 2q35 in the region of the NRAMP and IL8R genes: identification of a polymorphic repeat in exon 2 of NRAMP. Genomics 1994;24:295–302.

316. Wilkinson… 2000: Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. Lancet; 2000. 355: 618-21.

317. Williams… 2004: Williams A, Clark S, Hall G, Marish P.D, Ivanyi J. Intranasal bacilli Camlette-Guerin (BCG) vaccine dosage needs balancing betwiin protection and lung pathology. Clin.Exp. Immunol. 2004;138:405-409.

318. WHO… 2007: World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10), 2nd ed. Geneva, 2007.

319. WHO… 2010: World Health Organization, Global tuberculosis control: WHO report 2010 (Geneva: WHO, 2010).

320. WHO… 2011: World Health Organization, TB prevalence surveys: a handbook. Geneva. 2011.

321. WHO… 2011: World Health Organization, Global tuberculosis control: WHO report 2011 (Geneva:WHO,2011). Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en

322. WHO… 2011-2012: WHO 2011/2012. Tuberculosis Global Facts.

323. Wu1… 2010: Xueqiong Wu1,†,*, Yourong Yang1,†, Junxian Zhang1, Bangying Li1, Yan Liang1, Chuiying Zhang1, Mei Dong2, Hongbing Cheng1 and Jufang He2. Humoral Immune Responses against the *Mycobacteriumtuberculosis* 38-Kilodalton, MTB48, and CFP-10/ESAT-6 Antigens in Tuberculosis. Clinical and vaccine immunology. 2010.

324. Xueqiong… 2010: Xueqiong Wu_1,†,*, Yourong $Yang_1$,†, Junxian $Zhang_1$, Bangying Li_1, Yan $Liang_1$, Chuiying $Zhang_1$, Mei $Dong_2$, Hongbing Cheng1 and Jufang He_2. Humoral Immune Responses against the *Mycobacteriumtuberculosis* 38-Kilodalton, MTB48, and CFP-10/ESAT-6 Antigens in Tuberculosis▿.clin and vacc immune. Mar. 2010; 372–375 Vol. 17, No. 3 1556-6811

325. Yamamoto… 1990a: Yamamoto F., Clausen H., White T. Molecular genetic basis of the histo-blood group AB0 system. Nature. 1990; V. 345. P. 229-233.

326. Youmans…1975: Youmans, G. P.: Editorial-Relations between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1975; 111: 109-118.

327. Zalesky… 1999: Zalesky R, Abdullajev F, Khechinashvili G, Safarian M, Madaras T, Grzemska, et al. Tuberculosis control in the Caucasus: successes and constraints in DOTS implementation. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3(5):394–401.

328. Zahrt…2003: Zahrt TC, Wozniak C, Jones D, Trevett A. Functional analysis of the Mycobacterium tuberculosis MprAB two-component signal transduction system.Infect Immun. 2003; Dec;71(12):6962-70.

329. Zignol… 2011: Zignol M, van Gemert W, Falzon D, Jaramillo E, Blanc L, Raviglione M. Modernizing surveillance of antituberculosis drug resistance: from special surveys to routine testing. Clin Infect Dis. 2011; Apr 1;52(7):901-6.

330. Zhang… 2005: Zhang W, Shao L, Weng X, Hu Z, Jin A, Chen S, et al. Variants of the natural resistance-associated macrophage protein 1 gene (NRAMP1) are associated with severe forms of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis; 2005;

331. Алтухов…1981: Алтухов Ю.П., Курбатова О.Л., Ботвиньев О. К., Афанасьев К. И., Малинина Т.В., Холод О.Н., Стрелкова Л.К., Иванова Н.С. Генные маркеры и болезни. Генетические, антропологические и клинические особености детей, болных острой пневмонией. Генетика.1981.Т.17.С.920.

332. Арчвадзе… 1978: Арчвадзе Т. Н. Лимфоциты здоровых людей в зависимости от возраста и групп кровы по АВО системе. Материалы 1-й гор. конф. молодых медиков г. Тбилиси, 1978; С.41.

333. Вереш… 1985: Вереш И., Таусик Т., Фриш А., Холлан С. Связь между эритроци-тарным полиморфизмом человека и иммунной реактивностью, направленной против антигенов столбняка, тифа и стафилококка //Гематол.и трансфузиол. 1985; №3. - С.24 - 27.

334. Генофонд… 2000: Генофонд и геногеография народонаселения. Под ред. Ю. Г. Ричкова: Том 1. генофонд населения России и сопредельных стран. СПБ.: Наука, 2000; 611 с.

335. Головачев… 1983: Головачев Г. Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель. М., 1983. 152 с.

336. Доссе… 1959: Доссе Ж. Иммуногематология. М., 1959; 6389 с.

337. Донсков… 1987: Донсков С. И., Еремкина Е. И., Митрофанова Н. М., Готовцева Е. П. Характеристика интерферопродуцирующей способности лейкоцитов здоровых лиц. Матер. 56-научной конференции ЦОЛИГПК. М., 1987.

338. Донсков… 2001: Донсков С. И. Группы крови в биологии человека. факты и предположения. Гематол. и трансфузиол. 2001; №5. С.32 - 33.

339. Джавишеишвили… 1981: Джавишеишвили О. Г., Ксенофонтов Ю. П. Генетические маркеры крови при профессиональной бронхиальной астме. Генетика. 1981; Т.17. С. 906.

340. Степанов… 2010: Степанов В. А. 2010, Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина. НИИ медицинской генетики СО РАМН, 634050, Томск, Набережная Ушайки, 2010; 10. УДК 575:599.9

341. Земсков… 1994: Земсков А. М., Земсков В. И. Дополнительные методы оценки иммунного статуса.Клин. лаб. диагностика. 1994; №3. С.34 - 35.

342. Косяков… 1974: Косяков В. П. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. М., 1974; 359 с.

343. Колодченко…1979: Колодченко В. П. Группы кровы АВО, MN, Rhesus и остеохондроз позваночника. Цитология и генетика. 1979; Т.13, №3. С. 232.

344. Ксенофонтов…1974: Ксенофонтов Ю. П. К вопросу о роли генетических факторов в патогенезе сахарного диабете. Иммунологические, генетические и энзиматические факторы в этиологии, патогенезе и клинике внутренних болезней. Новое в диагностике и лечении. Тез. Докл. XVII Всесоюз. Сьезда терапевтов. М., 1974; Т. 1. С. 35.

345. Кузнецов… 2000: Кузнецов А. В., Епифанов Д. В., Рау И. В., Мороков В. А. Особенности распределения фенотипов и генов систем АВ0 и Rh эритроцитов крови человека среди больных некоторыми видами сосудистой патологии. Мед. наука в Республике Коми. Сыктывкар. 2000; Вып.16. С.44 - 48.

346. Михайлова… 2002: Михайлова Н. М., Васильев Н. И. Распределение групп крови АВ0, Rh, Kell у жителей Смоленской области. Вестник Службы крови России. 2002; № 3, стр. 26-28.

347. Моисеев… 1987: Моисеев В. С. Болезни легких. М.: Медицина, 1987; 124 с.

348. Мороков… 2002: Мороков В. А., Недосекин А. А., Ветчинкин А. В. Распределение антигенов, фенотипов и генов систем АВ0 и Rh больных с острым инфарктом миокарда. Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией: материалы научно-практической конференции. Сыктывкар, 2002; С.40.

349. Оловникова… 2001: Оловникова Н. И. Иммуногематология в XXI веке. Гематол. и трансфузиол. 2001; №3. С.95–100.

350. Пелешук… 1974: Пелешук А. П., Никула Т. Д., Ревенюк Е., шведюк В. М., Генетические основы язвенной болезни. Иммунологическиеб генетические и энзиматические факторы в этиологии, патогенезе и клинике внутренних болезней. Новое в диагностике и лечении: Тез. Докл. Всесоюз. Сьзде терапевтов. М., 1974; Т.1. С. 41.

351. Прокоп… 1991: Прокоп О., Геллер В. Группы крови человека. М.: Медицина, 1991; 511 с.

352. Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Основы трансфузионной иммунологии. М.: Медицинское информационное агенство. 2004; 280 с.

353. Туманов… 1969: Туманов А. К., Томилин В. В., Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. М., 1969;. 435 с.

354. Умнова… 1979: Умнова М.А., Зотиков Е. А., Скачилова Н. Н., Лазаренко Ю. И. Изоиммунология, вопросы клиники и лечения гемотрансфузионных осложнений. М., Медицина. 1979.

355. Шабалин… 1988: Шабалин В. Н., Серова Л. Д. Клиническая иммуногематология. Л.: Медицина, 1988; 312 с.