

КЛИМАТ КАК ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ВИРУЛЕНТНОСТИ И АДАПТИВНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS H38Rv*

Штакк Е.А.¹, Беляева А.В.¹, Молоканова Ю.П.¹

¹ГОУ ВПО «Московский государственный областной университет», Москва, e-mail: shtakk@mail.ru

Проведен анализ влияния метеоэлементов климата некоторых городов России, находящихся в различных климатических поясах, на экспрессию генов вирулентности *M. tuberculosis*. Показано, что во всех городах, независимо от климатического пояса, ведущими метеоэлементами как для здоровья человека, так и для *M. tuberculosis* являются: температура воздуха, атмосферное давление, содержание кислорода, влажность и уровень солнечной радиации. Определённые сочетания некоторых метеоэлементов климата создают «гипоксический тип» погоды, неблагоприятно влияющий на состояние здоровья человека. Снижение весового содержания кислорода и его значительные межсуточные колебания, а также условия эндогенной гипоксии, создающиеся в организме человека при определенных условиях, могут способствовать экспрессии генов Rv3133/DosR и активации регуляторных белков - «датчиков» гипоксии, позволяющих микроорганизмам переживать неблагоприятные условия. Не отмечено существенного влияния солнечного света на экспрессию генов вирулентности *M. tuberculosis*, однако для человека его генетическая особенность, связанная прежде всего с полиморфизмом гена (VDR) - rs731236 TaqI, может быть определяющим фактором в его восприимчивости к туберкулёзу. В связи с этим будущие исследования могут быть сосредоточены на определении профиля генной экспрессии *M. tuberculosis*, формирующегося под влиянием солнечного света, и изучении корреляций между заболеваемостью туберкулёзом и содержанием витамина D в организме человека.

Ключевые слова: климат, ген, экспрессия, туберкулез, гипоксия, солнечная радиация.

CLIMATE AS VIRULENCE FACTOR AND ADAPTIVE EPIGENETIC VARIABILITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS H38Rv*

Shtakk E.A.¹, Belyaeva A.V.¹, Molokanova Y.P.¹

¹State Educational Institution «Moscow State Suburban University», Moscow, e-mail: shtakk@mail.ru

The authors have performed the analysis of influence of meteorological climate of several cities of Russia, situated in different climatic zones, on gene expression of virulence of *M. tuberculosis*. The research shows that in all cities, irrespective of the climatic zone, the leading meteorological elements, both for human health and for *M. tuberculosis*, are as follows: air temperature, atmospheric pressure, oxygen, humidity and level of solar radiation. Certain combinations of some meteorological climate create "hypoxic" type weather, adversely affecting human health. Weight reduction of the oxygen content and its significant day-to-day fluctuations, as well as conditions of endogenous hypoxia occurring in humans under certain conditions, may promote gene expression Rv3133/DosR and activation regulatory protein sensors "hypoxia, enabling micro-organisms survive adverse conditions. The research yet has not revealed any significant influence of sunlight on the expression of virulence genes of *M. tuberculosis*, but for human and his genetic peculiarity associated primarily with gene polymorphism (VDR)-TaqI rs731236 can be a determining factor in his susceptibility to TB. In this regard, the future research could focus on identifying the gene expression profile of *M. tuberculosis* emerging under the influence of sunlight and study the incidence of TB and on correlations in vitamin D in the human body.

Keywords: climate, gene expression, tuberculosis, hypoxia, solar radiation, virulence.

Эпидемическая ситуация по туберкулёзу во всём мире сегодня остается достаточно напряжённой. Наибольшая заболеваемость по-прежнему регистрируется в развивающихся странах. В России после 2009 г. заболеваемость начала существенно снижаться. Её значение достигло в 2014 г. наименьшего за последние 15 лет значения 59,5 (на 100 тыс. населения), что ниже уровня 1996 г. (67,4). Снижение отмечено во всех федеральных округах (ФО). Заболеваемость в восточных ФО почти в 2,2–2,5 раза превышает заболеваемость в ФО, расположенных в европейской части страны: 39–46 на 100 тыс. в ЦФО, СЗФО и СКФО и 99–

103 в СФО и ДФО [1; 2]. Уровень и динамика заболеваемости туберкулёзом определяются в первую очередь климато-географическими особенностями, социально-экономическим положением региона, доступностью медицинской помощи и уровнем жизни населения. Немаловажное значение имеет и экологическое состояние окружающей среды. Так, число больных с деструктивными формами и фиброзно-кавернозным туберкулёзом выше в 1,4-2 раза в городах с неблагоприятной экологической ситуацией [3]. В условиях высокого уровня индустриализации региона выявлена взаимосвязь количества выбросов загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников с показателями заболеваемости и болезненности туберкулёзом взрослых ($r = 0,2$ и $r = 0,7$) и детей ($r = 0,5$ и $r = 0,4$) [4].

Однако ведущим фактором в заболеваемости инфекционными заболеваниями на протяжении всей эволюции человека является климат. Исследования эпидемиологии и климатопатологии туберкулёза показывают прямую связь между климатом и заболеваемостью [5; 6].

Так, в исследованиях Ф.И. Исламовой показано, что рост заболеваемости в республике Дагестан в горной и предгорной зонах в период с 1999 по 2006 г. составлял 16–18 человек на 100 тыс. населения, а в плоскостной зоне и в городах 26–34 [5]. Наблюдения показали зависимость распространённости микобактерий в почве от вертикальной зональности. В пробах почвы равнинной зоны микобактерии выделили в 25,9% случаев, тогда как в пробах горной и высокогорной зон – в 2–3 раза реже [5].

Наблюдения за сезонностью инфекционных заболеваний приводят к предположению, что риск передачи *M. tuberculosis*, по-видимому, самый высокий в зимние месяцы. Однако, как показывают многочисленные исследования, проведенные в разных странах, пик заболеваемости туберкулезом был также отмечен в весенние и летние месяцы. Низкая влажность, недостаточная ионизация и вентилируемость воздуха в закрытых помещениях зимой являются хорошими условиями для выживания *M. tuberculosis* [6; 7].

Потенциальным фактором, который рассматривается в большинстве статей, является связь между уровнем витамина D и нарушенной иммунологической защитой хозяина с реактивацией латентной инфекции *M. tuberculosis* [8-10]. Несколько исследований, проведенных в различных регионах, этнических группах и культурах, показывают положительную связь между уровнем витамина D в сыворотке крови человека и его восприимчивостью к туберкулезной инфекции или её реактивации [8; 9].

Точный механизм реактивации *M. tuberculosis* в определенное время года в большинстве случаев до сих пор недостаточно понятен. Последние данные свидетельствуют о том, что функции иммунных клеток, а также количество подмножества лейкоцитов

меняются в соответствии с сезоном года [11; 12]. Немаловажным фактором в заболеваемости туберкулезом является изменение рациона питания (снижение доли минералов и витаминов, особенно в зимний период года) в различные сезоны года.

Сложность борьбы с туберкулёзом связана с высокой степенью вирулентности и адаптивной изменчивости микроорганизмов. В ходе эволюции они «научились» поддерживать высокую жизнеспособность за счёт экспрессии определённых генов, позволяющих выживать в крайне неблагоприятных условиях: гипоксии, низкого pH организма хозяина, при воздействии угарного газа, азотной окиси и т.д.

Спектр адаптивных изменений экспрессии генов *M. tuberculosis* в ходе инфекционного процесса достаточно разнообразен и сложен для понимания. Генетики сосредоточены на изучении экспрессии определенных генов, приводящих к изменению метаболических путей как организма хозяина после инфицирования, так и самих микроорганизмов в ходе инфекционного процесса [7; 11]. Медицинские исследования направлены на изучение иммунохимического анализа сыворотки крови, в особенности для больных с бронхолёгочной патологией [4]. Физиологические исследования акцентируются на анализе поведенческих и физиологических особенностей восприимчивости человека к туберкулезу.

Хочется надеяться, что в ближайшие годы поиски учёных и специалистов в ранней диагностике, лечении и прогнозе туберкулёза увенчаются успехом и, наконец, будут найдены действенные методы для борьбы с этим заболеванием.

Климат – глобальный эволюционный фактор, приводящий к эволюции всего живого на всех таксономических уровнях. В эволюции микроорганизмов движущая «сила» климата проявляется в появлении форм бактерий с высокой вирулентностью и адаптивной изменчивостью. Данное исследование посвящено анализу влияния метеоэлементов погоды на экспрессию генов вирулентности *M. tuberculosis*. В связи с этим нами были поставлены следующие задачи:

1. Дать общее описание климата в городах, находящихся в различных климатических поясах.
2. Оценить среднемесячные климатические показатели за период с 2012 по 2015 г. за холодный период (зима).
3. Проанализировать взаимосвязь климата со статистическими данными заболеваемостью туберкулёзом за период с 2012 по 2015 г.
4. Определить ведущие климатические факторы для всех городов, определяющих особенности течения физиологических реакций организма человека и заболеваемость туберкулезом.

5. Оценить вклад метеоэлементов погоды в экспрессию некоторых генов *M. tuberculosis*.

Материалы и методы исследования

Оценка климата, погоды и уровня заболеваемости туберкулезом за 2012 -2015 гг. проводилась с помощью данных статистики. Выявление ведущих климатических факторов, влияющих на здоровье человека, и оценка влияния отдельных метеоэлементов погоды на экспрессию генов вирулентности *M. tuberculosis* проводились с помощью факторного анализа при заданном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Климат городов, находящихся в различных климатических поясах, существенно различается, и в ситуациях массовой заболеваемости его можно интерпретировать как «метеопатопусковой» фактор обострения болезней и смертности (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика городов России, находящихся в различных климатических поясах

Субарктический климатический пояс (морской климат тундры, резко континентальный климат северной тайги и лесотундры)	Умеренно континентальный климат (тайга с избыточным увлажнением, смешанные леса с достаточным увлажнением)	Континентальный климат (тайга и лесостепи с достаточным увлажнением)	Резко континентальный климат (тайга с неустойчивым увлажнением)	Климат, смешанных лесов Дальнего Востока (муссонный климат)
Воркута	Воронеж	Челябинск	Чита	Владивосток
Норильск	Москва	Новосибирск	Якутск	Хабаровск
Мурманск	Архангельск	Нижевартовск	Иркутск	Магадан

Такие города, как Владивосток, Хабаровск, Магадан, Новосибирск, Челябинск, Чита, Иркутск, Якутск, Воркута, Норильск, Мурманск, относят к III-IV типу погоды (неблагоприятная погода и особо неблагоприятная погода). Эти типы погоды характеризуются активной циклонической деятельностью, с достаточно выраженными атмосферными фронтами, изменения атмосферного давления могут варьироваться от 4 Мб до 5 гПа и более за 3 ч, вызванные сменой воздушных масс, межсуточные колебания температуры могут быть в пределах от 7-10 до 20 °С, относительной влажности на 20-40% и более, со скоростью ветра 15-19 м/с² и более. Весовое содержание кислорода в воздухе может колебаться в пределах ±10-20 г/кг. Напряженность электрического поля заметно возрастает от нормальных значений, нередко могут наблюдаться достаточно резкие колебания магнитного поля, сопровождающиеся электромагнитными возмущениями.

Метеопатический индекс такой погоды можно охарактеризовать как «гипоксический тип» [13].

Естественно, такая погода наблюдается не круглосуточно и не круглогодично, кроме того, города всё же отличаются по климату, даже если они находятся практически на одной и той же широте, например климат Мурманска более благоприятен, чем климат Норильска.

Климат Воронежа и Москвы можно отнести ко 2 типу (весьма благоприятный). Такая погода характеризуется устойчивым ходом метеоэлементов, опасных и особо опасных явлений погоды не наблюдается. Атмосферное давление меняется не более чем на 1-2 гПа за 3 ч; скорость ветра не более 7–11 м/с². Весовое содержание кислорода в воздухе меняется незначительно (не более 5 г/кг воздуха). Напряженность атмосферного электрического поля близка к нормальным значениям, отсутствуют заметные колебания поля.

Повсеместно наблюдаются существенные тенденции к потеплению климата. За последние четыре года самая холодная температура зимой была в Якутске -37,5 °С, как и в других городах России, в последние несколько лет в Якутске наблюдается достаточно теплая для этого региона зима и достаточно жаркое лето. Самый низкий уровень влажности отмечался во Владивостоке - 54,5%, а самый высокий в Москве - 86%. Уровень атмосферного давления колебался от 705 мм рт. ст. (Чита) до 761 мм рт. ст. (Нижневартовск). Уровень поступающей солнечной радиации в целом стабилен и практически не меняется, зимой самый низкий уровень отмечен в Норильске - 75,5 Вт/м², а самый высокий во Владивостоке - 515 Вт/м². Средняя парциальная плотность кислорода (pO₂) г/м³ колеблется от 294,8 г/м³ (Воронеж) до 352 г/м³ (Якутск). По нашим данным за период с 2012 по 2015 г., самая благоприятная погода была зимой во Владивостоке, а самая неблагоприятная в Норильске (таблица 2).

Таблица 2

Среднемесячные климатические показатели за период с 2012 по 2015 г. за холодный период (зима)

Город, округ	Температура воздуха (°С)	Относительная влажность (%)	Скорость ветра (м/с ²)	Атмосферное давление (мм рт. ст.)	Уровень солнечной радиации (инсоляция) Вт/м ²	Парциальная плотность кислорода (pO ₂) г/м ³
Субарктический климатический пояс						
Воркута (СЗФО)	-20,7	72,1%	1 м/с	744	136*	324,3
Норильск (СФО)	-29,4	73,6%	5 м/с	758	75,5	341,5

Мурманск (СЗФО)	-8,9	84,6	5 м/с	750	112	306,4
Умеренно континентальный климат						
Воронеж (ЦФО)	-5,4	75	4 м/с	750	372	294,8
Москва (ЦФО)	-6,7	86,1	2 м/с	748	330	306,5
Архангельск (СЗФО)	-13,2	82,7	3 м/с	750	105	314
Континентальный климат						
Челябинск (УФО)	-13,3	76,7	2 м/с	746	365	318,3
Новосибирск (СФО)	-16,2	75,3	4 м/с	755	353	323,4
Нижневартовск (УФО)	-21,7	79,4	3 м/с	761	207	328,4
Резко континентальный климат						
Чита (ДФО)	-22,5	72,2	1 м/с	705	364	331,7
Иркутск (СФО)	-18,1	77,7	3 м/с	723	389	325,8
Якутск (ДФО)	-37,5	72,1	1 м/с	758	176	352,2
Климат смешанных лесов Дальнего Востока						
Владивосток (ДФО)	-9,7	54,5	6 м/с	747	515	315
Хабаровск (ДФО)	-16,9	71,4	4 м/с	756	397	320,7
Магадан (ДФО)	-15,4	57,8	4 м/с	746	268	318,2

*Примечание: уровень прямой солнечной радиации вт/м² при абсолютно безоблачном небе.

Заболеваемость туберкулёзом (впервые выявленные больные, взятые на учет, на 100 тыс. населения), по данным доклада ВОЗ за 2012–2014 гг., была самая большая в ДФО - 87,2 тыс. чел. (Владивосток, Хабаровск, Якутск, Магадан, Чита), 85,1 тыс. чел в СФО (Норильск, Новосибирск, Иркутск), 59,7 тыс. чел. в УФО (Нижневартовск, Челябинск), 32,7 тыс. чел. в СЗФО (Воркута, Мурманск, Архангельск), и 28,6 тыс. чел. в ЦФО (Москва, Воронеж).

В целом по России, по данным официальной статистики, заболеваемость активным туберкулёзом за период с 2012 по 2015 г. снизилась с 68,8 до 57,7 тыс. чел. Данные заболеваемости по федеральным округам демонстрируют определённую связь с климатом, при этом следует обратить внимание на отдельные метеоэлементы погоды, так как они предопределяют особенности течения нормальных и болезненных физиологических реакций организма человека и характер клинических расстройств.

Согласно данным таблицы 3, ведущими факторами для здоровья человека являются температура (0,97) и содержание кислорода в воздухе (-0,94). На долю этих факторов

приходится 42,4%. На втором месте - влажность воздуха (0,86) и уровень солнечной радиации (0,71), в процентном соотношении доля этих факторов составляет 24,8%, на третьем месте - атмосферное давление (-0,95), на его долю приходится 17,1%. Действие ветра, как отдельного метеоэлемента погоды, в диапазоне от 1 до 6 м/с² можно охарактеризовать как незначительное, и его отрицательное влияние на организм человека скорее будет проявляться в сочетании с другими факторами погоды: температурой, влажностью, пылью, мглой (таблица 3).

В целом 84,3%, от влияния всех других факторов, приходится на климат. Сегодня это подтверждается и данными статистики ВОЗ, согласно которым изменение климата представляет значительно новую угрозу для здоровья людей. Быстрые тенденции изменения климата, а также другие чрезвычайные ситуации, связанные с погодой, во многих странах приводят к ухудшению санитарной обстановки, увеличению трансмиссивных, инфекционных и неинфекционных заболеваний, увеличиваются риски для здоровья, связанные с ухудшением экологической обстановки страны или региона.

Таблица 3

Факторные нагрузки климатических показателей для регионов России с различными климатическими поясами

Среднемесячные климатические показатели	Факторные нагрузки: метод главных компонент		
Температура	0,973112	0,009554	0,074406
Влажность	0,207822	0,869993	0,002612
Ветер	0,636020	-0,388350	-0,320486
Атмосферное давление	0,001558	0,106140	-0,956218
Уровень солнечной радиации	0,443412	-0,717715	0,347054
Парциальная плотность кислорода	-0,940584	-0,119087	-0,047225
Собственные значения	2,54	1,49	1,02
% общей дисперсии	42,4	24,8	17,1

Климат - фактор, влияющий не только на здоровье человека, но и на жизнестойкость микроорганизмов. Удивительная генетическая особенность позволяет микроорганизмам удивительно быстро изменять свою вирулентность и адаптироваться к новым условиям существования. *M. tuberculosis* содержит 4173 гена, из них примерно 80 генов, экспрессия которых под влиянием климата может привести к изменению их вирулентности и адаптивной изменчивости *M. tuberculosis* (таблица 4).

Таблица 4

Гены *M. tuberculosis H37Rv*, ответственные за вирулентность, патогенность и адаптивную изменчивость

Gene	Product, functional category (Virulence, detoxification, adaptation)
Rv0587, Rv0588	hypothetical integral membrane protein (2)*
Rv0167, Rv0168	Integral membrane protein (2)
Rv0065, Rv0301, Rv0240, Rv0277c, Rv0582, Rv0598c, Rv0609, Rv0617, Rv0549c, Rv0624, Rv0749, Rv1962c, Rv0595c, Rv0627, Rv0656c, Rv0661c, Rv0665	Possible toxin (17)
Rv0064A, Rv0300, Rv0239, Rv0277A, Rv0581, Rv0599c, Rv0608, Rv0616A, Rv0550c, Rv0623, Rv0748, Rv0596c, Rv0626, Rv0657c, Rv0662c, Rv0664	Possible antitoxin (16)
Rv0126	Trehalose synthase (1)
Rv0432	Periplasmic superoxide dismutase (1)
Rv2028c, Rv1636, Rv1996, Rv2005c, Rv2026c, Rv2319, Rv2623, Rv2624, Rv3134, Rv1028	Universal stress protein family protein (10)
Rv0634c	Possible glyoxalase II (1)
Rv0186A	Metallothionein (1)
Rv0169, Rv0170, Rv0171, Rv0172, Rv0174, Rv0589, Rv0590, Rv0591, Rv0592, Rv0594	Mce-family protein (10)
Rv0456A, Rv0659c, Rv2274c	Possible toxin M (3)
Rv0456B, Rv0660c, Rv2274A	Possible antitoxin M (3)
Rv0127	Maltokinase (1)
Rv0353	Probable heat shock protein transcriptional repressor HspR (1)
Rv0251c	Heat shock protein (1)
Rv0351	Probable GrpE protein (1)
Rv0440	60 kDa chaperonin 2 GroEL2 (1)
Rv0134	Possible epoxide hydrolase (1)
Rv0352, Rv2373c, Rv0350	Probable chaperone protein (3)
Rv0871	Probable cold shock-like protein (1)
Rv0384c	Probable endopeptidase ATP binding

	protein (1)
Rv0798	29 KDa antigen (1)
Rv0262	Aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase (1)

Примечание: *в скобках указано количество генов

Кроме этих генов, в адаптивной изменчивости *M. tuberculosis* также играют роль следующие генетические внутриклеточные факторы:

1. Регуляторные белки, которые являются своеобразными медиаторами для «запуска» этих генов.

2. Белки клеточной стенки, ответственные за выживание в макрофагах организма на определённых стадиях инфекционного процесса.

3. Гены, отвечающие за метаболизм липидов и биосинтез жирных кислот, снабжающие микроорганизмы энергией для выживания в неблагоприятных условиях во время инфицирования.

4. Белки, запрещающие антибактериальные ответы со стороны макрофагов.

5. Белки - транспортёры ионов металлов, сложная система белков, позволяющая выживать *M. Tuberculosis* в условиях высокой концентрации ионов металлов, например цинка или железа.

6. Система секреции типа VII (T7SS), ответственная за транспорт факторов вирулентности в клетки-хозяев. За успешное выживание отвечают также факторы сигмы, двухкомпонентные системы, система серин-треонин протеинкиназы и т.д. [14-17].

Вышеперечисленные гены могут экспрессироваться под влиянием различных факторов: температуры, давления, гипоксии, радиации и т.д. «Поведение» *M. tuberculosis* после экспрессии определенных генов может быть прослежено в *in vitro*, а затем и в *in vivo* на лабораторных животных. Выявленные генетические маркеры могут быть полезны для создания лекарств нового поколения, которые будут воздействовать на определённые гены, снижая вирулентность микроорганизмов. Однако следует учитывать множественность путей и скорость генетических модификаций *M. tuberculosis*, и подавление действия одного гена вовсе не означает отсутствия экспрессии других генов, также ответственных за выживание.

Изменения генной активности происходят не только вследствие воздействия какого-либо фактора извне, но и при изменении показателей внутренней среды организма (состоянии pH, метаболизма). Например, значение pH определяет ферментативную активность белков, находящихся в изоэлектрической точке. «Многообразие» изоэлектрических точек белков (у *M. tuberculosis* из 4050 белков 919 белков со значением изоэлектрической точки <5, 2591 белок со значением <6,8, 181 со значением 6,8–7,4, 1278 белков со значением >7,4 и 730 белков со значением >9) является одним из факторов, обуславливающих их высокую выживаемость и адаптивную изменчивость.

Отдельные метеоэлементы климата также могут быть индукторами экспрессии генов вирулентности *M. tuberculosis* (таблица 5).

Таблица 5

Факторные нагрузки климатических показателей, определяющих жизнестойкость и адаптивную изменчивость *M. tuberculosis*

Гены, климатические показатели, заболеваемость	Факторные нагрузки: метод главных компонент		
Гены	0,069927	0,778715	-0,096208
Температура	-0,970697	0,090078	0,072549
Влажность	-0,135133	0,705554	0,023024
Ветер	-0,647391	-0,372981	-0,366586
Атмосферное давление	0,016327	0,156422	-0,943680
Уровень солнечной радиации (вт/м ²)	-0,490597	-0,717312	0,297838
Парциальная плотность кислорода (рО ₂) г/м ³	0,936986	-0,217261	-0,056602
Заболеваемость туберкулёзом (на 100.000 населения)	0,507584	-0,820258	0,056869
Собственные значения	2,761056	2,510464	1,135112
% общей дисперсии	0,345132	0,313808	0,141889

Факторный анализ показал, что экспрессия генов вирулентности *M. tuberculosis*, достоверно зависит от условий внешней среды (0,77). Прямые и обратные корреляционные связи указывают, что климатические факторы оказывают различное влияние на жизнестойкость микроорганизмов (уменьшая или увеличивая её), однако говорить о конкретном влиянии того или иного метеоэлемента на экспрессию генов можно после получения экспериментальных данных. В свою очередь заболеваемость туберкулёзом (-0,82) зависит не только от факторов внешней среды, иммунитета человека, но и генетической экспрессии определенных генов *M. tb* в определенное время и в зависимости от условий существования.

Для человека низкие температуры (-0,97), в особенности для неакклиматизированных людей и людей, имеющих слабое здоровье, создают холодовой стресс. Большое значение в развитии холодового стресса имеют межсуточные перепады метеоэлементов, которые вызывают напряжение регуляторных систем организма и являются причиной снижения резистентности организма к неблагоприятным факторам.

Наибольший риск заболеть туберкулезом холодные температуры создают для жителей гг. Читы, Якутска и Норильска. Возможно, для экспрессии различных генов имеют значение определённые диапазоны температур. В *in vitro* может быть прослежен процесс экспрессии генов под влиянием того или иного диапазона температур. Исследования на лабораторных животных показали, что температурная чувствительность определяет силу иммунного ответа организма против туберкулеза [18].

Вторым фактором, влияющим на здоровье человека и вирулентность *M. Tuberculosis*, является весовое содержание кислорода в атмосферном воздухе (0,93), содержание которого зависит от атмосферного давления (-0,94). При пониженном атмосферном давлении, прохождении теплых атмосферных фронтов парциальное давление во вдыхаемом воздухе снижается, что отражается на самочувствии человека. Физиологический дефицит кислорода могут ощущать люди, живущие в городах, находящихся в климатических поясах с межсуточными колебаниями весового содержания кислорода более $\pm 10-20$ г/м³, например жители гг. Воркуты, Норильска, Мурманска. Зимой небольшой дефицит кислорода могут ощущать жители г. Воронежа, имеющие бронхолёгочные патологии (294,8 г/м³). У людей с заболеваниями органов дыхания, курильщиков даже незначительные колебания содержания кислорода могут усугубить патологические процессы, приводящие к нарушению газообмена в легких, недостаточному транспорту кислорода к органам или к нарушению его утилизации тканями. Возникшая эндогенная гипоксия может быть хорошей внутренней средой для *M. tuberculosis*. Исследования показали, что *M. tuberculosis* хорошо приспособлены для выживания в гипоксических условиях. Время ожидания может быть очень длительным, в течение многих лет и даже десятилетий, и, как правило, связано с гипоксическими условиями в организме человека [7].

По оценкам некоторых данных, примерно 1,9 миллиарда человек инфицированы латентной формой *M. Tuberculosis*, и это еще больше затрудняет выявление и лечение туберкулеза [16]. Переживать неблагоприятные условия микроорганизмы могут благодаря сложной системе взаимодействия регуляторных белков и экспрессии определенных генов, например транскрипционный фактор Rv3133/DosR - регуляторный белок, который в условиях гипоксии является главным медиатором активации 47 генов. Ген Rv3133/DosR активирует различные гены, отвечающие за метаболизм, дыхание, производство токсичных белков и т.д. Данный транскрипционный фактор может быть индуктором для семейства стрессовых белков. (Universal stress protein family protein). Известно 10 универсальных белков стресса: Rv2028с, Rv1636, Rv1996, Rv2005с, Rv2026с, Rv2319, Rv2623, Rv 2624, Rv3134, Rv1028, которые экспрессируются под влиянием гипоксии, большинство которых подчинены влиянию Rv3133/DosR, кроме Rv2026с [12; 13; 16]. Не только гипоксия является

индуктором Rv3133/DosR, такие газы, как CO₂, H₂S, и NO, также оказываются стимулирующими факторами в экспрессии генов вирулентности [14]. Некоторые гены, например Rv3219, Rv3416, Rv3681, Rv0022, Rv3862, Rv3197, Rv 3260, Rv3197, отвечают за окислительно-восстановительный потенциал клетки микроорганизма, определяя её вирулентность и восприимчивость к лекарственным средствам [14].

Хотя организм человека имеет сильную врожденную защиту организма от широкого спектра бактериальных инфекций, в том числе и против *M. tuberculosis*, эволюция микроорганизмов также не «отстаёт». У *M. tuberculosis* имеются сложные механизмы, обеспечивающие защиту и выживание: компоненты клеточной оболочки, буферные окислительно-восстановительные системы, муколитические кислоты и другие факторы, обеспечивающие устойчивость к антибиотикам и адаптацию к неблагоприятным условиям [12; 14; 19]. Например, регуляторные белки DosS, DosT, DosT являются своеобразными датчиками изменения уровня кислорода, азотной окиси, угарного газа, pH внутренней среды хозяина, в то время как гены WhiB3 и anti-sigma factor RsrA (механизм для регулирования экспрессии гена – антагонист транскрипционного σ factor) используются для контроля изменения окислительно-восстановительного баланса внутриклеточной среды клетки хозяина и синхронизации своих метаболических путей с его организмом. Это особенно важно в условиях оксидативного стресса, произведённого иммунной системой человека [15].

Кислородный потенциал лёгких человека также является главным фактором локализации легочного *M. tuberculosis*. В различных компартментах лёгких кислородный уровень различен. Так, в вертикальном положении человека, в апикальных сегментах лёгких кровотоков снижен, но кислородный потенциал выше, в нижних областях лёгких парциальное давление PaO₂ ниже и создается гипоксическая среда для развития бактерий [14].

Влажность воздуха (0,70) и уровень солнечной радиации (-0,82) также вносят определенный вклад в эпидемиологию возбудителей туберкулеза. Для человека весьма неблагоприятными городами по сочетанию холодных температур и высокой влажности в последние годы являются Воркута, Норильск, Чита и Якутск.

Солнечная радиация (-0,71) может быть достаточно губительной для микроорганизмов, особенно под воздействием УФИ типа C, за счет более высокой энергии фотонов. Критически важными факторами риска для здоровья человека являются: количество часов солнечного сияния, уровень солнечной радиации и содержание витамина D. Например, часы без солнечного сияния, во время полярной ночи, являются существенным фактором риска восприимчивости организма человека к туберкулёзу. В регионах с нормальным уровнем солнечной радиации в холодное время года фактором риска может стать низкая концентрация витамина D в сыворотке крови человека [8; 9]. Исследования

показали, что содержание витамина D и его активного метаболита (25-(ОН) может подавлять рост *M. tuberculosis* за счет индукции продукции оксида азота (NO) макрофагами [6; 8; 9].

Имеется определенная «генетическая восприимчивость» к туберкулёзу, связанная с полиморфизмом рецепторного гена (VDR) - rs731236 TaqI. Исследования показали, что полиморфизм рецепторного гена (VDR) - rs731236 TaqI (гомозиготный дикий тип TT) играет ключевую роль в восприимчивости к туберкулёзу. Прием лекарственных форм витамина D у больных с активным туберкулёзом, имеющих гомозиготное состояние рецепторного гена витамина D, привел к достоверному уменьшению микроорганизмов в мокроте, в то время как у таких же больных с генотипом T/C (гетерозиготный тип) уменьшение было не значительным [8]. Исследования показали, что содержание витамина D в сыворотке крови человека менее (≥ 50 nmol/L) [95% CI] увеличивает риск заболеть туберкулёзом в 1,4 раза (95% CI) $p < .001$ [8; 18]. Достоверно, различается содержание витамина у жителей северных и южных регионов, и это связано не только с климатом, но и, например, с таким фактором, как ношение одежды, женщины жарких стран носят одежду летом и прикрывают кожу, и поэтому риск заболеть у них в 2 раза выше по сравнению с мужчинами [8; 9]. В России самым лучшим по уровню солнечной инсоляции зимой является г. Владивосток, а меньше всех солнечного света получают жители г. Норильска.

В целом на долю всех влияющих на экспрессию генов *M. tuberculosis* климатических факторов 34% приходится на температуру и концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе, 31% - на влажность и солнечную радиацию, и 14% - на изменение атмосферного давления. Таким образом, общая климатическая нагрузка на гены *M. tuberculosis* составляет 79%.

Выводы

Подводя итоги, можно сделать следующие выводы:

1. Самыми главными климатическими факторами (в порядке убывания по факторным нагрузкам) для здоровья человека являются: температура воздуха, атмосферное давление, весовое содержание кислорода, влажность и уровень солнечной радиации. Основными метеоэлементами (также в порядке убывания) для возможной экспрессии генов вирулентности *M. tuberculosis* являются: температура воздуха, атмосферное давление, весовое содержание кислорода и влажность. Ветер, как отдельный метеоэлемент погоды, не оказывает существенного влияния ни на восприимчивость человека к туберкулезу, ни на сами микроорганизмы.

2. Гипоксический тип погоды, возникающий в некоторых городах при определенных метеоусловиях, особенно неблагоприятен для людей с бронхолёгочной патологией и курильщиков. В организме человека гипоксические условия могут создаваться в нижних

отделах лёгких. При таких условиях *M. tuberculosis* благодаря «датчикам» гипоксии DosS, DosT, DosT может успешно локализоваться в фагоцитах или во внутригрудных лимфоузлах, приобретая латентную форму.

3. Уровень солнечной радиации не является прямым стимулом для запуска генов вирулентности *M. tuberculosis*. Исследования, проводимые во всем мире, пока не выявили «датчики» чувствительности к солнечному свету, но вполне возможно, что определённые гены всё же чувствительны к определённому спектру солнечного излучения.

4. Для человека солнечный свет является главным фактором выработки витамина D – мощного фактора фагоцитоза, активации моноцитов, цитокинов, ограничения внутриклеточного роста *M. tuberculosis*. Полиморфизм в гене рецептора витамина D (VDR) rs731236 TaqI играет ключевую роль в восприимчивости к туберкулёзу. Эта генетическая особенность, возможно, имеет серьёзные корреляции между заболеваемостью туберкулёзом, содержанием витамина D в организме человека и «отсутствием» у *M. tuberculosis* генов «датчиков» к солнечному свету. Учитывая этот факт, генетическое исследование полиморфизма гена рецептора витамина D может являться одним из важных в ранней диагностике и терапии туберкулеза при назначении лекарственных форм витамина D.

Таким образом, климат регионов России, находящихся в различных климатических поясах, существенно отличается по сочетанию метеоэлементов, и это является важнейшей эпигенетической особенностью связи «*M. tuberculosis* → человек», так как в этом случае вирулентность *M. tuberculosis* будет различна. Данный фактор следует учитывать в ранней диагностике туберкулёза и его лечении.

Список литературы

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 170 с.
2. Туберкулёз в Российской Федерации 2012-2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 312 с.
3. Марцев А.А., Трифонова Т.А. Роль факторов окружающей среды в эпидемиологии туберкулёза на территории Владимирской области // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. № 2. С. 39-42.
4. Кузнецов И.А., Стрельцова Е.Н. Эколого-иммунохимическое изучение эпидемиологии и течения туберкулёза лёгких в астраханской области // Вестник АГТУ. 2007. № 3 (38). С. 85-92.
5. Исламова Ф.И., Нуратинов Р.А., Абудурахманов Г.М. Заболеваемость туберкулёзом

людей в зависимости от вертикальной поясности их проживания в республике Дагестан // Экология человека. 2009. № 2. С. 39-44.

6. Auda Fares. Seasonality of Tuberculosis. Journal of global infectious diseases. 2011. Vol. 3 (1). P. 46-55. DOI: 10.4103/0974-777X.77296.

7. David G. Russel, Brian C. VanderVen ets. Mycobacterium tuberculosis wears what it eats. Cell Host Microbe. 2010. No.22.Vol. 8 (1). P. 68-76. DOI: 10.1016/j.chom.2010.06.002.

8. Alberto Arnedo-Pena, José Vicente Juan-Cerdán etc. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. BMC Infectious Diseases. 2011. Vol.11. P. 349. DOI: 10.1186/1471-2334-11-349.

9. Tom Wingfield, Samuel G. Schumacher ets. The seasonality of tuberculosis, sunlight, vitamin D, and household crowding. The Journal of infectious diseases. 2014. Vol. 210 (5). P. 774-783. DOI: 10.1093/infdis/jiu121.

10. Yong-jun Li, Mary Petrofsky, Luiz E. Bermudez. Mycobacterium tuberculosis Uptake by Recipient Host Macrophages Is Influenced by Environmental Conditions in the Granuloma of the Infectious Individual and Is Associated with Impaired Production of Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor Alpha. Infection and Immunity. 2002. Vol. 70 (11). P. 6223-6230. DOI: 10.1128/IAI.70.11.6223-6230.2002.

11. Скворцов Т.А., Ажикина Т.Л. Адаптивные изменения экспрессии генов Mycobacterium tuberculosis в ходе инфекционного процесса // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38. № 4. С. 391-405.

12. Sabine E., Schnappinger D., Mycobacterial survival strategies in the phagosome: defense against host stresses. Cellular Microbiology. 2009. Vol. 11 (8). P. 1170-1178. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2009.01335.x.

13. Исаев А.А. Экологическая климатология. Учебное пособие для географ. гидромет. экол. спец. вузов и колледжей. 2-е изд. М.: Научный мир, 2003. 472 с.

14. Krisha C. Chinta, Vikram Saini ets. The emerging role of gasotransmitters in the pathogenesis of tuberculosis. Nitric. Oxide. 2016. Vol. 59. P. 28-41. DOI: 10.1016/j.niox.2016.06.009.

15. Hingley-Wilson S.M, Loughheed K.E.A. ets. Individual Mycobacterium tuberculosis universal stress protein homologues are dispensable in vitro. Tuberculosis (Eninburgh). 2010. Vol. 90 (4). P. 236-244. DOI: 10.1016/j.tube.2010.03.013.

16. Heui-Dong Park, Kristi M. Guinn ets. Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of Mycobacterium tuberculosis. Molecular Microbiology. 2003. Vol. 48 (3). P. 833-843.

17. Ronan O'Toole, How D. Williams. Universal stress proteins and Mycobacterium tuberculosis. Research in Microbiology. 2003. Vol. 154. Iss. 6. P. 387-392. DOI: 10.1016/S0923-

2508(03)00081-0.

18. Byoung-Jun Kim, Bo-Ram Kim, Yoon-Hoh Kook Bum-Joon Kim. A temperature sensitive *Mycobacterium parafortdonae* induces enhanced protective immune responses against mycobacterial infections in the mouse model. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. 15230. P. 1-14 DOI: 10.1038/s41598-017-15458-7.

19. Nizet V., Johnson R.S. Interdependence of hypoxic and innate immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2009. Vol. 9 (9). P. 609-619. DOI: 10.1038/nri2607.