

И.В. Лискина¹, В.П. Сильченко²¹ ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Роль и значение корд-фактора в патогенезе первичного и вторичного туберкулеза

В статье представлены данные о корд-факторе — веществе органической природы, входящем в состав мембраны *M. tuberculosis* и являющемся основным фактором вирулентности микобактерии. Подробно освещены установленные виды биологической активности этого вещества, его особенности в зависимости от пространственной конфигурации, а также роль в развитии первичного и вторичного туберкулеза.

Ключевые слова

M. tuberculosis, корд-фактор, патогенез туберкулеза.

Несмотря на все усилия современной науки, *M. tuberculosis* (МБТ) продолжает успешно выживать во всем мире и приводит к смертельному исходу большего количества людей, чем любая другая бактериальная инфекция. Лекарственная устойчивость штаммов МБТ продолжает прогрессивно нарастать и распространяться. Исследования проблемы туберкулеза, в частности такие как генетический анализ, молекулярная биология, комбинаторная химия и обширные скрининговые популяционные исследования, не привели к появлению никаких принципиально новых лекарств. Современные успехи медицинской науки также не смогли качественно улучшить вакцину БЦЖ, разработанную еще в 20-х годах прошлого столетия. Кроме того, и ключевые вопросы патогенеза самого заболевания остаются без ответа [18]. Одними из основных таких вопросов можно считать следующие.

Почему невозможен полный иммунный контроль диагностированной инфекции в организме человека, хотя большинство инфицированных людей никогда не заболевают туберкулезом?

Как МБТ может быть облигатным паразитом человека, когда установлено, что люди более устойчивы к болезням, чем большинство животных?

Как конкретно МБТ повреждают ткани организма? (Какие конкретные механизмы повреждения тканей организма человека при воздействии МБТ?)

Каким образом МБТ могут размножаться в огромных количествах в одной ограниченной части легкого, в то время как остальная часть легкого и все другие части тела человека сохраняют высокую устойчивость к возбудителю?

Можно предположить, что вышеупомянутые вопросы остаются без ответа вследствие того, что к ним достаточно редко обращаются исследователи в области туберкулеза в связи с отсутствием адекватных экспериментальных моделей и методов изучения.

Сохраняются существенные пробелы в наших знаниях о туберкулезе, в частности о причинах формирования некротизирующей гранулемы (наиболее характерная морфологическая особенность) и вторичного туберкулеза (стадии заболевания, ответственной за 80 % клинических случаев болезни взрослых и почти все случаи типичного инфицирования). Давно известно, что МБТ способны уклоняться от защитных сил макроорганизма длительное время, до активизации иммунных реакций, что приводит к наибольшему повреждению ткани при туберкулезе. И уже получены некоторые данные о том, как микобактерия воздействует на организм хозяина, с развитием различных реакций в

разные моменты времени существования инфекции. Представленные в этой публикации факты являются доказательством того, что именно корд-фактор является одним из ключей к пониманию этих процессов [19].

Ученые, начиная еще с Р. Коха, пытались выяснить конкретные факторы вирулентности МБТ. Фактор вирулентности — это компонент или атрибут организма, который способствует развитию болезни, то есть выраженная способность штамма МБТ противостоять защитным механизмам макроорганизма, в том числе и человека [1]. Старейший, самый устойчивый и наиболее полно изученный и описанный фактор вирулентности МБТ — это формирование ими цепочек [18, 19]. Р. Кох отметил, что вирулентные МБТ растут в виде скоплений, по типу витой веревки, известных как серпантинные цепочки. Г. Миддлбрук [29] также отмечал, что формирование цепочек было «существенным проявлением вирулентности». Х. Блох и Х. Нолл [6, 8] идентифицировали гликолипид, который, по сути, и является корд-фактором, — трегалозо-6,6'-димиколат (ТДМ) [1]. Это вещество располагается на поверхности мембраны вирулентной МБТ. Были опубликованы следующие доказательства, что именно это вещество и является фактором вирулентности [12, 15, 28]:

1. ТДМ является наибольшим по количеству и наиболее токсичным липидом, который вырабатывают МБТ. Так как МБТ является облигатным паразитом человека, то можно уверенно предполагать, что этот компонент был отобран в ходе эволюции для обеспечения выживаемости МБТ в организме человека.
2. Намного больше ТДМ содержится на поверхности вирулентных МБТ по сравнению с маловирулентными микобактериями.
3. Удаление ТДМ с поверхности МБТ приводит к исчезновению способности у бактерии вызывать прогрессирующую инфекцию у мышей.
4. Очень малые инъекции ТДМ для того, чтобы вызвать токсичность собственно самим веществом, тем не менее приводят к выраженному усилению проявлений острого и хронического туберкулеза в эксперименте на мышах и к их быстрой гибели от обширной инфекции. Этот эффект специфичен для туберкулезной инфекции.

Основные экспериментальные доказательства вирулентности МБТ как результата биологической активности корд-фактора (ТДМ):

- ТДМ присутствует в больших количествах на поверхности мембраны вирулентных МБТ и почти отсутствует в случаях невирулентных микобактерий [7];

- ТДМ — основной липидный компонент, который продуцируют вирулентные МБТ [6, 21];
- жировые вещества, экстрагированные из живых МБТ, представлены практически чистым ТДМ [11, 22, 32, 42];
- ТДМ определяет морфологию вирулентных МБТ в виде «закрученной (витой) веревки» [7, 21];
- ТДМ является наиболее гранулемо-стимулирующим и токсичным липидом в МБТ [4, 5, 14, 40, 42];
- ТДМ стимулирует как острый, так и хронический туберкулез у мышей, но имеет малое воздействие на другие инфекции [8];
- ТДМ препятствует способности интерферона к уничтожению МБТ у мышей [7];
- удаление ТДМ с поверхности микобактерии уменьшает способность последней к выживанию в макрофагах и в организме мыши [8, 22, 27, 37];
- утрата МБТ способности к синтезу значительного количества ТДМ сопровождается потерей ее вирулентности [2, 21, 42];
- мутации, которые изменяют структуру миколовых кислот ТДМ, могут приводить к потере вирулентности МБТ [32].

Исследования последних десятилетий [18, 19, 35] установили несколько принципиально важных явлений, связанных как с биологией корд-фактора, так и с патогенезом туберкулезного воспаления. Во-первых, изменения пространственной организации ТДМ, а точнее — его конформации, приводят к переключению двух форм/типов его биологической активности. Это свойство ТДМ уникально и непосредственно позволяет объяснить различные биологические реакции, связанные с МБТ.

Принципиальные свойства и проявления биологической активности разных конформаций корд-фактора:

- Мицеллярная форма ТДМ:
 - конформация избыточного ТДМ у вирулентных организмов;
 - не токсичен (ЛД₅₀ > 50,000 мкг);
 - защита МБТ от их уничтожения макрофагами;
 - предотвращение слияния фагосомы/лизосомы в макрофаге;
 - предотвращение окисления фагосом;
 - индуцирует слабую воспалительную реакцию или вообще ее не вызывает;
 - может осложнять антигенную презентацию МБТ.
- ТДМ как монослой:
 - формируется спонтанно на гидрофобных поверхностных стыках (липид — вода или воздух — вода);

- токсичен ($LD_{50} < 50$ мкг);
- токсичность является непосредственной функцией поверхности бактерии;
- в считанные минуты убивает макрофаги;
- индуцирует развитие гранулем инородного тела у незараженных туберкулезом мышей;
- индуцирует гиперсенситивные гранулемы у сенсibilизированных мышей;
- Т-клеточный иммуноген;
- стимулирует формирование гранулем с казеозом у сенсibilизированных мышей;
- обостряет острый и хронический туберкулез у мышей.

В форме мицелярных структур ТДМ не токсичен, хотя оберегает МБТ от воздействия защитных реакций макроорганизма. В виде монослоя ТДМ становится высокотоксичным и крайне иммуногенным фактором.

Во-вторых, обнаружено, что при инъекции ТДМ мышам с экспериментально вызванным туберкулезным воспалением формируются некротизирующиеся гранулемы. То есть впервые была создана модель, в которой есть возможность влиять на формирование гранулем с центральным некрозом. И в-третьих, получены дополнительные убедительные доказательства того, что вторичный туберкулез у человека обычно начинается в форме липоидной пневмонии, а не гранулематозной болезни. Такая пневмония быстро подвергается некрозу с появлением полостей распада, последние инициируют финальную фазу развития инфекции. Все вместе эти факты позволяют уточнить и внести соответствующие изменения в концепцию патогенеза туберкулеза.

Для лучшего понимания пространственной организации корд-фактора было разработано его схематическое изображение, которое нашло экспериментальное подтверждение при изучении ТДМ методом сканирующей туннельной микроскопии. Схематическое представление корд-фактора в различных его конформациях (пространственной организации) представлено на рисунке [3, 36].

ТДМ (6,6'-trehalose dimycolate) является высоко нерастворимым веществом, формирующим мицеллы в водной суспензии или же высоко упорядоченные устойчивые конфигурации на гидрофобных поверхностях [3, 9, 33, 36]. Структура кристаллического монослоя, который формируется на гидрофобно-водных стыках, представлена на верхней части (голубой овал представляет трегалозу и черные линии — короткие и длинные углеводные цепочки миколовой кислоты); изображение при сканирующей туннельной микроскопии и увеличении 1 840 000 (верх

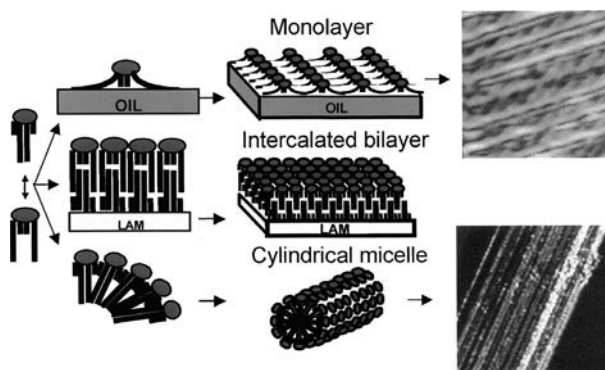


Рисунок. Пространственные конфигурации ТДМ

рисунок справа). Более длинные изогнутые черные линии, с расстоянием между ними примерно 9,0 нм, «приподнимают» участки головных групп трегалозы. Второй тип организации, с пересечением от основной поверхности каждого субстрата под углом 45° и с периодичностью приблизительно 6,5 нм, представляет фрагменты миколовой кислоты. Чувствительные мыши погибают даже при дозе 10 мкг ТДМ в этой конфигурации. Стенка МБТ необычно толстая и состоит в основном из липоарабиномаммана (ЛАМ) с наличием структур миколовых кислот, которые ориентированы перпендикулярно к поверхности мембраны для формирования ее внутреннего слоя с присутствием в нем встроенного бислоя с ТДМ. Этот толстый и ригидный бислой является важным компонентом микобактерии [9]. В водной суспензии ТДМ формирует цилиндрические мицеллы, структура которых представлена на схеме, и их представление при сканирующей туннельной микроскопии с увеличением 500 000 (внизу рисунок справа). Поверхность мицелл полностью состоит из фрагментов трегалозы, без открытых участков жирных кислот [33]. Такие мицелярные структуры не токсичны [7]. При большом избытке ТДМ, вырабатываемом вирулентными МТВ, он настолько нерастворим, что самоорганизуется на поверхности бактерий — возможно, в форму мицелл. Вполне вероятно, что именно упорядоченное расположение мицелл отвечает за формирование серпантинных лент вирулентными МБТ.

Роль корд-фактора в развитии первичного туберкулеза

Установлено, что ТДМ на поверхности МБТ защищает микроорганизм от воздействия защитных механизмов человеческого организма при первичном инфицировании [7, 27, 37]. Наиболее типичным морфологическим признаком первичного туберкулеза являются некротизирующиеся гранулемы. В эксперименте было показа-

но, что введение внутривентрикулярно высокой дозы МБТ или жировой эмульсии ТДМ сенсibilизированным мышам индуцирует развитие типичных гранулем с некрозом в жировой ткани брюшной полости [20]. Таким образом, результаты свидетельствуют о необходимости достаточной дозы ТДМ в ассоциации с жировыми веществами для стимуляции развития типичных гранулем в сенсibilизированном макроорганизме.

Кроме того, было уточнено, что исходное развитие туберкулезного процесса крайне характерно именно в жировой ткани органов, которые содержат ее в значительном количестве. В частности, это грудные железы, кожа и костный мозг, брыжейка [10, 41].

Однако туберкулез также возникает в органах, в норме содержащих мало или практически с отсутствием жировой ткани, особенно в легких.

Ассоциация липидов с активным туберкулезом и развитие очагов казеозного некроза в этих органах изучены по гистопрепаратам от людей с нелеченым туберкулезом. В срезах с туберкулезным поражением брыжейки, легких, головного мозга, печени, костного мозга и лимфатических узлов присутствовали типичные гистологические признаки активного туберкулезного воспаления (гигантские клетки Пирогова—Лангханса, кислотоустойчивые палочки (КУП), очаги казеозного некроза, скопления пенистых макрофагов), которые сопровождалось наличием каплевидных жировых депозитов. Понятно, что жиры в казеозных массах в брыжейке и костном мозге, вероятно, являются компонентом исходно имеющейся жировой ткани этих органов.

Туберкулезные очаги в печени, головном мозге, лимфатических узлах и легких представили сопоставимые скопления жировых веществ, которые не были связаны с жировой тканью. По-видимому, некротизирующиеся гранулемы первичного туберкулеза могут задействовать липиды из нескольких разных источников.

Все эти находки — в пользу гипотезы о том, что взаимодействие ТДМ с жирами активизирует токсичность корд-фактора и является важным компонентом развития туберкулеза у человека. То есть МБТ не только продуцируют ТДМ, но и стимулируют аккумуляцию жиров, необходимых для усиления/проявления их токсичности [19].

Роль ТДМ при вторичном туберкулезе

Установлено, что первичная обструкция воздухоносных путей — типичный признак вторичного туберкулеза, по данным патоморфологического и рентгенологического исследований [24]. И, скорее всего, является важным патогенетическим звеном в развитии полостей — каверн.

Естественным следствием длительной бронхиальной обструкции является развитие пневмонии. Обструктивная пневмония, по сути, является эндогенной липоидной пневмонией, которая часто возникает при закупорке бронха [17].

Альвеолы заполняются макрофагами, нагруженными липидными вакуолями, а стенки альвеол инфильтрируются лимфоцитами, то есть возникает ситуация, подобная ранней туберкулезной пневмонии. Липиды вырабатываются пневмоцитами 2-го типа. В дальнейшем возможно разрушение зоны инфильтрации с формированием полости [17].

Эндобронхиальный туберкулез (рентгенологический признак — «дерево с ветвями») вместе с липоидной пневмонией (рентгенологически — затемнение по типу матового стекла) — наиболее типичные рентгенологические признаки вторичного туберкулеза. Вместе с тем указанные симптомы возможно рассматривать как свидетельство того, что бронхиальная обструкция является важным звеном в патогенезе развития липоидной пневмонии при вторичном туберкулезе [16, 26, 38].

Роль ТДМ и липидов в формировании казеозного некроза

Выдвинута гипотеза, что формирование казеозного некроза при туберкулезе запускается монослоем ТДМ, который формируется на липидных поверхностях [20]. Подобный монослой, формирующийся на границе с воздухом, может способствовать поддержанию стабильности сформированных полостей/каверн.

Давно получены доказательства, что живые МБТ в ассоциации с жировыми веществами усиливают туберкулезное воспаление как у мышей, так, вероятно, и у человека [23, 25, 31], приводят к появлению некроза в гранулемах в эксперименте [20]. И вообще липиды являются постоянным тканевым компонентом при активности первичного и вторичного туберкулеза. Кроме того, отмечено сочетание КУП в каплях липидов и развитие казеозного некроза как в эксперименте, так и у человека при туберкулезной пневмонии, что вполне согласуется с активацией токсичности и иммуногенности ТДМ.

Таким образом, можно рассматривать взаимодействие ТДМ с липидными поверхностями как одно из центральных звеньев в патогенезе туберкулеза. Уникальная биохимическая способность корд-фактора к изменению из нетоксичного протектора МБТ в высокотоксичный триггер развития казеозного некроза, вероятно, и обеспечивает способность МБТ влиять на реакцию макроорганизма в свою пользу и во вред человеку [17, 19].

Роль ТДМ в стабильности существования каверн

Однажды возникнув, каверны часто существуют в макроорганизме всю его жизнь, причем, как правило, являются постоянным источником вирулентных МБТ, которые при кашле выделяются во внешнюю среду. У людей, погибших от туберкулеза, часто каверны сочетаются с туберкулезной пневмонией.

Каверны могут быть и тонкостенными, тогда воспалительный инфильтрат и соединительнотканые структуры формируют узкий ободок вблизи внутренней поверхности, а микобактерии в основном локализируются на границе с воздушным пространством [34, 39]. При этом подавляющее большинство МБТ находится внеклеточно, в жидком детрите внутри каверн, причем часто — в огромных количествах [30]. Заживление каверн может происходить, если их стенка «слипается» — спадается или же микроорганизмы погибают от химиопрепаратов, однако факторы, которые препятствуют заживлению каверн, до конца не выяснены.

Так как каверны при прогрессировании туберкулезного воспаления выполнены огромным количеством МБТ, которые синтезируют и высвобождают значительные количества ТДМ, то это вещество, скорее всего, является фактором поддержки существования каверны. Однако по сравнению с некротизированными гранулемами при первичном ТБ или туберкулезной пневмонией при развитии вторичного туберкулеза полости содержат недостаточно липидов для активизации токсичной формы ТДМ. Как уже упоминалось, в полостях МБТ размножаются и располагаются практически исключительно на границе жидкой среды с воздухом. И, как полагают, формируют на этой границе структуру в виде пленки на водной основе. Недаром микобактерии получили свое имя вследствие их склонности к росту в виде толстой пленки, напоминающей плесневые грибы на поверхности жидкой среды [13].

При росте вирулентных МБТ в виде пленки внутри каверн/полости происходит высвобождение

ТДМ, который распространяется по поверхности внутренней среды как ригидный слой. Этот слой ориентирует микроорганизмы в виде «пограничного» столбика, который перпендикулярно пересекает границу различных сред: воздух — жидкость [17, 21].

Токсичный монослой ТДМ формируется на границе с воздушным пространством подобно тому, как он формируется на границе с жировой средой.

Поэтому очевидно, что открытая (связанная с бронхом) каверна имеет постоянно обновляющуюся токсичную и с выраженными антигенными свойствами внутреннюю поверхность, обладающую способностью к уничтожению макрофагов, препятствует заживлению, стимулирует «хронизацию» каверны и при наличии во внутреннем ее содержимом микроорганизмов — их выброс во внешнюю среду при кашле.

Снова-таки вследствие того, что монослой ТДМ является очень прочной и стабильной структурой по сравнению с любыми другими биологическими структурами макроорганизма, его токсичность и антигенные свойства могут облегчать длительное существование каверны в организме (человека), при том что в остальных частях такого организма имеется достаточный уровень иммунитета для контроля инфекции.

Возможно, это именно тот механизм, с помощью которого МБТ использует людей в качестве распространителей инфекции, который сохраняется в человеческой популяции в течение многих лет и служит для распространения инфекции среди новых особей, таким образом обеспечивая постоянное биологическое выживание штаммов МБТ.

Представленные исследования и сведения о корд-факторе, его роли в развитии туберкулезной инфекции, как мы полагаем, позволяют лучше понять патогенез туберкулеза и могут способствовать созданию усовершенствованных или принципиально новых препаратов для преодоления этого грозного заболевания.

Список литературы

1. Модель Л.М. Биология туберкулезных микобактерий и иммунология туберкулеза. — М.: Медгиз, 1958. — 316 с.
2. Armitige L.Y., Jagannath C., Wanger A.R., Norris S.J. Disruption of the genes encoding antigen 85A and antigen 85B of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv: effect on growth in culture and in macrophages // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68. — P. 767–778.
3. Behling C.A., Bennett B., Takayama K., Hunter R.L. Development of a trehalose 6,6'-dimycolate model which explains cord formation by *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Immun.* — 1993. — Vol. 61. — P. 2296–2303.
4. Behling C.A., Perez R.L., Kidd M.R. et al. Induction of pulmonary granulomas, macrophage procoagulant activity, and tumor necrosis factor-alpha by trehalose glycolipids // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1993. — Vol. 23. — P. 256–266.
5. Bekierkunst A., Yarkoni E. Granulomatous hypersensitivity to trehalose 6,6'-dimycolate (cord factor) in mice infected with BCG // *Infect. Immun.* — 1973. — Vol. 7. — P. 631–638.
6. Bloch H. Studies on the virulence of tubercle bacilli: Isolation and biological properties of a constituent of virulent organisms // *J. Exp. Med.* — 1950. — Vol. 91. — P. 197–219.
7. Bloch H. Virulence of mycobacteria // *Adv. Tuberc. Res.* — 1955. — Vol. 6. — P. 49–61.

8. Bloch H., Noll H. Studies on the virulence of tubercle bacilli. The effect of cord factor on murine tuberculosis // *British J. Exp. Path.*— 1955.— Vol. 36.— P. 8–17.
9. Brennan P.J. Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis (Edinb.)*— 2003.— Vol. 83.— P. 91–97.
10. Cohen C. Tuberculous mastitis. A review of 34 cases // *South Afr. Med. J.*— 1977.— Vol. 52.— P. 12–14.
11. Fujita Y., Doi T., Koji Sato K. and Yano I. Diverse humoral immune responses and changes in IgG antibody levels against mycobacterial lipid antigens in active tuberculosis // *Microbiology (2005)*, 151, 2065–2074
12. Garay S. Pulmonary tuberculosis. In: *Tuberculosis*.— Boston: Little Brown, 1996.— P. 373–412.
13. Goren M.B., Brennan P.J., Youmans G.P. Mycobacterial lipids: chemistry and biologic activities. In: *Tuberculosis*.— Philadelphia: Saunders, 1979.— P. 63–193.
14. Guidry T.V., Hunter R.L., Jr., Actor J.K. Mycobacterial glycolipid trehalose 6,6'-dimycolate induced hypersensitive granulomas: contribution of CD4⁺ lymphocytes // *Microbiology*.— 2007.— Vol. 153.— P. 3360–3369.
15. Gunn F.D., Anderson W.A.D. *Tuberculosis*. In: *Pathology*.— 4th ed.— St. Louis: Mosby, 1961.— P. 243–263.
16. Hatipoglu O.N., Osma E., Manisali M. et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis // *Thorax*.— 1996.— Vol. 51.— P. 397–402.
17. Hunter R.L., Actor J.K., Hwang S-A. et al. Pathogenesis of post primary tuberculosis: immunity and hypersensitivity in the development of cavities // *Annals Clin. Lab. Science*.— 2014.— Vol. 44, N 4.— P. 365–387.
18. Hunter R.L., Armitage L., Jagannath C., Actor J.K. TB Research at UT-Houston— A review of cord factor: new approaches to drugs, vaccines and the pathogenesis of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*— 2009.— Vol. 89, N 1.— P. S18–S25.
19. Hunter R.L., Olsen M.R., Jagannath C., Actor J.K. Review: Multiple roles of cord factor in the pathogenesis of primary, secondary, and cavitary tuberculosis, including a revised description of the pathology of secondary disease // *Annals of Clinical & Laboratory Science*.— 2006.— Vol. 36, N 4.— P. 371–386.
20. Hunter R.L., Olsen M.R., Jagannath C., Actor J.K. Trehalose 6,6'-dimycolate and lipid in the pathogenesis of caseating granulomas of tuberculosis in mice // *Am. J. Pathol.*— 2006.— Vol. 168.— P. 1249–1261.
21. Hunter R.L., Venkataprasad N., Olsen M.R. The role of trehalose dimycolate (cord factor) on morphology of virulent *M. tuberculosis* in vitro // *Tuberculosis (Edinb.)*— 2006.— Vol. 86.— P. 349–356.
22. Indrigo J., Hunter R.L., Actor J.K. Cord factor trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) mediates trafficking events during mycobacterial infection of murine macrophages // *Microbiology*.— 2003.— Vol. 149.— P. 2049–2059.
23. Jain S.K., Agarwal R.L. Reactivation of a tuberculous lesion following bronchography // *Tubercle*.— 1980.— Vol. 61.— P. 105–107.
24. Kashyap S., Mohapatra P.R., Saini V. Endobronchial tuberculosis // *Ind. J. Chest Dis. Allied Sci.*— 2003.— Vol. 45.— P. 247–256.
25. Kniehl E., Wenzler A., Joggerst B. et al. Rupture of therapeutic oleothorax leading to paraffin oil aspiration and dissemination of tuberculosis — a fatal late complication of tuberculosis therapy in the 1940s // *Wien Klin. Wochenschr.*— 1998.— Vol. 110.— P. 725–728.
26. Kurasawa T., Ikeda N., Yamadori H. et al. Two cases of elderly people diagnosed with acute tuberculous pneumonia possibly succeeded by the perforation of lymph nodes in the bronchus // *Kekkaku*.— 1994.— Vol. 69.— P. 83–87.
27. Lima V.M., Bonato V.L., Lima K.M. et al. Role of trehalose dimycolate in recruitment of cells and modulation of production of cytokines and NO in tuberculosis // *Infect. Immun.*— 2001.— Vol. 69.— P. 5305–5312.
28. McMurray D.N., Collins F.M., Dannenberg A.M., Smith D.W. Pathogenesis of experimental tuberculosis in animal models // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*— 1996.— Vol. 215.— P. 157–179.
29. Middlebrook G., Dubos R.G., Pierce C. Virulence and morphological characteristics of mammalian tubercle bacilli // *J. Exp. Med.*— 1947.— Vol. 86.— P. 175–184.
30. Osler W. *Tuberculosis* / In: *The Principles and Practice of Medicine*.— New York: Appleton, 1892.— P. 184–255.
31. Pierce C. Infection of mice with mammalian tubercle bacilli grown in Tween-albumin medium // *J. Exp. Med.*— 1947.— Vol. 86.— P. 159–174.
32. Rao V., Fujiwara N., Porcelli S.A., Glickman M.S. Mycobacterium tuberculosis controls host innate immune activation through cyclopropane modification of a glycolipid effector molecule // *J. Exp. Med.*— 2005.— Vol. 201.— P. 535–543.
33. Retzinger G.S., Meredith S.C., Takayama K. et al. The role of surface in the biological activities of trehalose 6,6'-dimycolate. Surface properties and development of a model system // *J. Biol. Chem.*— 1981.— Vol. 256.— P. 8208–8216.
34. Rich A. *The pathogenesis of tuberculosis* / 2nd ed.— Springfield: Thomas IL., 1951.— 243 p.
35. Sakamoto K., Kim M.J., Rhoades E.R. et al. Mycobacterial trehalose dimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases // *Infection and Immunity*.— 2013.— Vol. 81, N 3.— P. 764–776.
36. Schabbing R.W., Garcia A., Hunter R.L. Characterization of the trehalose 6,6'-dimycolate surface monolayer by scanning tunneling microscopy. // *Infect. Immun.*— 1994.— Vol. 62.— P. 754–756.
37. Silva C.L., Ekizlerian S.M., Fazioli R.A. Role of cord factor in the modulation of infection caused by mycobacteria // *Am. J. Pathol.*— 1985.— Vol. 118.— P. 238–247.
38. Soni R., Barnes D., Torzillo P. Post-obstructive pneumonia secondary to endobronchial tuberculosis — an institutional review // *Aust. N. Z. J. Med.*— 1999.— Vol. 29.— P. 841–842.
39. Sweany H.C., Bogen E., Hayes E. The bacteriology, infection and pathology of tuberculosis. In: *The Fundamentals of Pulmonary Tuberculosis and its Complications for the Student, the Teacher and the Practicing Physician*.— Springfield: Thomas, 1949.— P. 55–95.
40. Syed S.S., Hunter R.L. Studies on the toxic effects of quartz and a mycobacterial glycolipid, trehalose 6,6'- dimycolate // *Ann. Clin. Lab. Sci.*— 1997.— Vol. 27.— P. 375–383.
41. Uygur-Bayramicli O., Dabak G., Dabak R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis // *World J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 9.— P. 1098–1101.
42. Youmans G.P. Mycobacterial lipids: chemistry and biologic activities. In: *Tuberculosis*.— Philadelphia: Saunders, 1979.— P. 63–193.

I.V. Liskina¹, V.P. Silchenko²

¹ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Роль та значення корд-фактора в патогенезі первинного і вторинного туберкульозу

У статті наведено сучасні дані про корд-фактор — речовину органічної природи, яка входить до складу мембрани *M. tuberculosis* та є головним чинником вірулентності мікобактерії. Ретельно висвітлено встановлені види біологічної активності цієї речовини, її особливості залежно від просторової конфігурації, а також роль у розвитку первинного та вторинного туберкульозу.

Ключові слова: *M. tuberculosis*, корд-фактор, патогенез туберкульозу.

I.V. Liskina¹, V.P. Silchenko²

¹SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Role and importance of cord factor in the pathogenesis of primary and secondary tuberculosis

The paper presents the current data on the cord factor — a substance of organic nature, which is a component of the membrane of *M. Tuberculosis*, and is a major factor in virulence of mycobacteria. Established biological activities of this substance, its features, depending on the spatial configuration and the value in the development of primary and secondary tuberculosis are carefully presented.

Key words: *M. Tuberculosis*, cord factor, pathogenesis of tuberculosis.

Контактна інформація:

Ліскіна Ірина Валентинівна, д. мед. н., зав. лабораторії патоморфології

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Тел. (044) 275-55-11

E-mail: liskina@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 8 вересня 2015 р.