

УДК 616-002.5-036.22:577.21

Ю. І. Бажора¹
М. М. Чеснокова¹
С. П. Польова²
Н. А. Левицька¹

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

¹ - Одеський державний медичний
університет

² - Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: *M.tuberculosis*,
молекулярна епідеміологія, молеку-
лярно-генетичні дослідження

Резюме. Проаналізовані сучасні методи молекулярно-генетичних досліджень в епідеміології туберкульозу. Показана роль молекулярної епідеміології у вивченні еволюції та філогеографії генетичних родин *M.tuberculosis*, важливість визначення асоціації між генетичною родиною збудника та клінічними особливостями перебігу захворювання.

Швидкий розвиток молекулярної епідеміології інфекційних захворювань за останні роки зумовлений, перш за все, бурхливим розвитком молекулярно-генетичних технологій. Застосування цих методів відкриває перспективи для розв'язання практичних питань контролю та профілактики інфекційних захворювань, у тому числі при туберкульозі. Генотипування мікобактерії дає можливість відповісти на ряд запитань, недосяжних при використанні методів класичної епідеміології: виявлення джерела інфікування та безпосередніх ланцюгів розповсюдження інфекції, визначення природи рецидиву (реактивація або реінфекція), виявлення випадків лабораторної крос-контамінації. Важливе практичне значення має пошук асоціації між генотипом збудника та особливостями клінічного перебігу захворювання для оптимізації стратегії лікування. Вивчення факторів ризику трансмісії штамів із підвищеною патогенністю та медикаментозно резистентних штамів дозволяє виділити групи ризику, спланувати адекватні профілактичні заходи. Методи молекулярної епідеміології надали нові можливості встановити родинні зв'язки між спорідненими патогенами та простежити їх еволюцію у часі та просторі.

Тривалий час вважалося, що мікобактерії туберкульозу є генетично високо консервативною групою з дуже обмеженим спектром фенотипних відмінностей. До 90-х років XX сторіччя відмінності між окремими штамми збудника визначалися переважно за допомогою фаготипування та характеру медикаментозної резистентності, а це суттєво обмежувало можливості епідеміологічних досліджень. Розквіт молекулярно-епідеміологічних досліджень почався в 1998 році, коли був цілком розшифрований геном *M. tuberculosis* на прикладі лабораторного штаму H37Rv. Відтоді

були розшифровані геноми штамів 210, CDC1551, *M. bovis* штам AF2122, а також мікобактерій *M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis* та ін. [29] Дослідження показали, що геноми збудників комплексу *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*) значною мірою подібні. Рівень поліморфізму синонімічних комплексів у *M. tuberculosis* становить лише 0,01 – 0,03% [30]. Але подальше впровадження молекулярно-генетичних технологій виявило значну генетичну різноманітність *M. tuberculosis* представлену делеціями, дуплікаціями, інсерціями та однонуклеотидним поліморфізмом. З'ясувалося, що сукупність циркулюючих штамів мікобактерій характеризується значною варіабельністю з наявністю високо й мало-вірулентних штамів, які утворюють різні генетичні родини.

Першим з запропонованих молекулярно-генетичних методів та „золотим стандартом” у молекулярній епідеміології туберкульозу став метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ, restriction fragment length polymorphism, RFLP), який базується на аналізі інсерційних послідовностей (IS) методом Саузерн-блот гібридизації. IS послідовності є невеличкі генетичні елементи звичайно менш 2,5 т.п.н., що широко поширені в геномі бактерій. Зазвичай інсерційні елементи несуть тільки генетичну інформацію зв'язану з їхньою транспозицією і регуляцією. Як генетичний маркер при генотипуванні збудника туберкульозу, використовується інсерційна послідовність IS6110, що відноситься до IS3 родини транспозонів та є специфічною для штамів комплексу *M. tuberculosis* IS6110, розміром 1355 п.н., має недосконалий інвертований повтор на кінцях та обумовлює дуплікацію розміром 3-4 п.н. в області вставки [22]. Спочатку передбачалося, що

© Ю. І. Бажора, М. М. Чеснокова, С. П. Польова, Н. А. Левицька, 2010

вставки IS6110 в геномі є випадковими, однак виявилось існування певних „гарячих точок” в геномі для інсерції. Вставки IS6110 можуть призводити до розриву кодуєчих послідовностей, обумовлювати геномні делеції при рекомбінаційних подіях та впливати на генну експресію шляхом зміни активності промотору гена [16]. Присутність IS6110 копій є фактором генотипної мінливості і, можливо, забезпечує селективну перевагу певним штамам *M.tuberculosis*. Оскільки кількість та розташування IS6110 елементів є високо поліморфними, їх визначення можна використовувати як генетичний маркер. Метод ПДРФ має високу розрешальну здатність, 100% відтворюваність, є на теперішній час стандартизованим, що дозволило порівнювати результати між лабораторіями різних країн та створити бази даних IS6110 генотипів мікобактерій.

Але IS6110 елементи мають різну частоту транспозицій у різних штамів та переважні сайти вбудування, що обмежує використання цього методу в епідеміологічних дослідженнях. Так, більшості штамів *M.bovis*, включаючи BCG, містять лише одну копію IS6110, і не можуть розрізнятися цим методом; у зв'язку з невідповідною інтеграцією розрешальна здатність методу недостатня для штамів, що містять п'ять та менш послідовностей IS6110 у геномі [15, 27]. Метод потребує великої кількості очищеної ДНК, що унеможливує безпосереднє дослідження матеріалу, отриманого від хворого, є технологічно та економічно вимогливим, має високу тривалість виконання, що значно обмежує можливості його використання у масштабних скринінгових дослідженнях [32]. Також виникає необхідність „перекладу” графічної інформації, яка є результатом аналізу ПДРФ, у цифрову для подальшої комп'ютерної обробки даних генотипування. На теперішній час запропонований метод, заснований на використанні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), специфічної для IS6110 з рестрикційним аналізом ДНК, розроблюється програмне забезпечення для обробки даних.

Методи генотипування, що базуються на використанні ПЛР є технічно набагато простішими, не потребують великої кількості ДНК (можливе безпосереднє дослідження отриманого від хворого матеріалу) та дозволяють представити результат генотипування у вигляді цифрового коду, що значно полегшує статистичну обробку та введення результатів аналізу у міжнародні бази даних. Найбільш широко у сучасній молекулярній епідеміології туберкульозу застосовуються споліготипування (spacer-oligonucleotide typing) та типування на основі поліморфізму довжин тандемних

повторів (VNTR - variable number tandem repeats).

Споліготипування базується на ідентифікації наявності спейсерів у регіоні прямих повторів (DR) геному *M.tuberculosis*. DR-локус *M.tuberculosis* містить від 10 до 50 копій прямих консервативних повторів розміром 36 п.н., що відділені один від одного варіабельними спейсерами, кожен з яких має розмір 37 - 41 п.н. Всього у мікобактерій було знайдено 43 типи спейсерів, з яких 37 характерні для дикого штаму, а 6 додатково характеризують *M.bovis* BCG [20]. Поліморфізм, що реєструється при споліготипуванні пов'язаний з наявністю або відсутністю певних спейсерів у DR-регіоні мікобактерій. Споліготипування здійснюється шляхом ПЛР ампліфікації всього DR-регіону з наступною гібридизацією ампліфікатів з олигонуклеотидними зондами 43 спейсерів, імібілізованими на мембрані. Використання біотин-мічених праймерів під час ампліфікації дозволяє візуалізувати результати гібридизації шляхом хемілюмінесцентної детекції. Наявність або відсутність певних спейсерних ділянок ізолята, що досліджується, є критерієм належності штаму до певних генетичних груп та визначається за позитивними результатами гібридизації. Результати споліготипування представляються у вигляді цифрового стандартизованого восьмирічного коду. Сукупність споліготипів 62 ліній *M.tuberculosis* представлена в базі даних SpolDB4 (Fourth International Spoligotyping Database, <http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo>), де наведені 1,939 споліготипів отриманих при вивченні 39,295 штамів *M.tuberculosis* з 122 країн. Проте, чутливість методу споліготипування виявилася недостатньою, особливо у регіонах з більш гомогенними популяціями штамів *M.tuberculosis* [26].

VNTR-типування має більшу розрешальну здатність. Метод базується на визначенні кількості тандемних повторів мінісателітної ДНК, що розміщені у різних локусах мікобактеріальної хромосоми. Геномний аналіз штаму H37Rv виявив 41 незалежний локус тандемних повторів. Ці локуси отримали назву MIRU (мікобактеріальні розсіяні повторювальні одиниці). У вихідному варіанті технології VNTR-типування мікобактерій використалися 5 локусів (ETR-A, -B, -C, -D та -E). Генотипування за більшою кількістю локусів набагато збільшує чутливість та розрешальну здатність методу і наближає її до методу ПДРФ, але у той же час призводить до прогресивного збільшення витрат праці, часу та коштів. Оптимізація типування за 12-ма локусами була досягнута за рахунок автоматизованого обліку розмірів фрагментів ДНК та кількості повторів у них за допо-

могою ДНК-секвенаторів [12]. Результати дослідження представляють у вигляді цифрового коду.

Визначення великих хромосомних делецій (Large Sequence Polymorphism, LSP) в мікобактеріальній хромосомі за допомогою мікрочипів (microarray) або real-time ПЛР дозволило класифікувати штами *M.tuberculosis* на окремі лінії та встановити клональну спорідненість штампів, що відрізняються за споліготипами або ПДРФ патернами [17, 18].

Найбільш ефективним методом молекулярного аналізу є визначення однонуклеотидного поліморфізму (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) та секвенування мікобактеріальної хромосоми [17,21]. Синонімічні однонуклеотидні заміни не змінюють амінокислотної послідовності та вважаються нейтральними маркерами походження. Їх визначення на теперішній час не є рутинним при популяційно-епідеміологічних дослідженнях, оскільки потребує сучасного коштовного обладнання, але з розвитком сучасних технологій цей метод стає все більш доступним.

Добір молекулярно-генетичного методу визначається метою досліджень та технічними можливостями лабораторії. Так, в епідеміологічних дослідженнях найефективнішими є методи IS6110RFLP та MIRU-VNTR, а в визначенні філогенетичних зв'язків найкориснішими стали методи споліготипування, дослідження LSP та SNP.

Генетичний аналіз дозволив сконструювати еволюційне дерево для *M. tuberculosis* [7]. По-перше, було спростовано первісну гіпотезу, що попередником антропоозоозного збудника *M. tuberculosis* був збудник зоонозу *Mycobacterium bovis*. Порівняльний геномний аналіз виявив, що геном *M. bovis* менший за розміром, ніж *M. tuberculosis*. Втрата генів *M. bovis* свідчить, що це молодший ніж *M. tuberculosis* патоген, і, таким чином, людський туберкульоз передував бичачому. Аналіз синонімічних нуклеотидних варіацій дав можливість припустити, що вихідні бацили туберкульозу виникли в Африці біля 3 мільйонів років тому, і, таким чином вражали предків сучасної людини з більш давнього часу, ніж вважалося раніше [23]. На підставі однонуклеотидного поліморфізму кодону 463 гену *katG* (фермент каталаза-пероксидаза) та кодону 95 гену *gyrA* (субодиниця А ферменту ДНК-гірази), виділені три принципові еволюційні групи мікобактерій [31]: група 1, з *katG*463 CTG (Лей) та *gyrA*95 ACC (Тре); група 2 з *katG*463 CGG (Арг), *gyrA*95 ACC (Тре); група 3 з *katG*463 CGG (Арг), *gyrA*95 AGC (Сер). *M. microti*, *M. africanum*, and *M. bovis* подібні за генами *katG* та *gyrA* до *M. tuberculosis* групи.

Молекулярно-генетичні дослідження дозволили виявити існування шести принципових філо-

географічних ліній, кожна з яких асоційована із специфічною сімпатричною людською популяцією [19,35]. Східноафриканська-Індійська родина (East African-Indian, EAI), Східноазіатська родина або Beijing та Центральноазіатська родина (Central-Asian, CAS) є представниками генетичної групи 1. CAS родина може вважатись вихідною для родини Beijing на підставі аналізу MIRU та споліготипів [19]. Haarlem та LAM родини (генетична група 2) є генетично різноманітними, складними та потребують подальших досліджень для розуміння їх еволюційної історії. Так, виникає питання, чи розповсюдження штампів LAM в Латинській Америці пов'язано з її колонізацією, чи, навпаки, штами цієї родини були завезені в Середземноморській регіон іспанцями з Латинської Америки. Штами, які складно віднести до будь-якої з перелічених груп об'єднані в групу T (генетичні групи 2 та 3).

Використання молекулярно-генетичних методів із метою визначення циркулюючих у певних регіонах штампів, є одним з головних напрямків в молекулярній епідеміології туберкульозу. Штами, що циркулюють на території України, майже не досліджувалися з точки зору молекулярної епідеміології. В Одеській області профілюючим виявився патерн, характерний для збудників родини Beijing (39,6%), Haarlem 2, T, LAM та ін. У Миколаївській області розповсюдженість штампів родини Beijing була вдвічі меншою та становила 17,5% [2,3]. У Харківському регіоні знайдено переважання штампів родини Beijing(32%) та LAM (24%) у хворих з важкими формами туберкульозу [1]. Успішність родини Beijing, цілком очевидно, може бути пов'язана з відмінностями в його імуногенності. Дослідження, проведені на мишах, показують зниження продукції TNF α та IL-2 (активація макрофагів і запуск синтезу IFN γ), підвищення експресії IL-10 (гальмування імунної відповіді, пригнічення синтезу інтерферонів), що в свою чергу обумовлює недостатній рівень активації макрофагів і високу життєздатність збудника в них [6]. Підвищена здатність до виживання може бути також пов'язана з групою генів (регулон з 48 генів), контрольованих чинником транскрипції DosR. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання й ліпідного метаболізму, і необхідні на стадії латентної інфекції і, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [13]. У мікобактерії Beijing відмічена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції в порівнянні з *M.tuberculosis* інших родин [33]. Мікобактерії родини Beijing також здатні активно акумулювати триацилгліцериди (TAG), які при нестачі

поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем і енергією, як за відсутності кисню, так і в разі агресивної імунної відповіді хазяїна [8]. Інфікування штамми родини Beijing асоціюється з невдалим лікуванням та рецидивами туберкульозу [11,25,27], втретє вищим ризиком розвитку позалегенного туберкульозу, лихоманкою на початку лікування [10]. Туберкульозний менінгіт, обумовлений збудниками цієї родини асоціюється із скороченням терміном до презентації захворювання та зниженням рівнем лейкоцитів в цереброспинальній рідині [36].

Проведений нами аналіз результату захворювання в групах хворих, інфікованих збудником родини Beijing виявив, що серед хворих, від яких були отримані ізоляти родини Beijing, смерть від туберкульозу (23,8%) спостерігалася вірогідно частіше, ніж у хворих, інфікованих збудниками інших генетичних родин (3,2%) (RR 7,4 CI 1,55 – 35,24), що дозволяє віднести інфікування цим штамом до одного з факторів несприятливого перебігу захворювання (OR 3,74 CI 1,12 – 12, 52) [4].

Існує гіпотеза, що успішність родини Beijing пов'язана з відсутністю ефективності БЦЖ вакцинації проти мікобактерій цієї родини [9]. Якщо прийняти цю гіпотезу, то, в майже повністю вакцинованій популяції України, можна очікувати зростання кількості випадків захворювання, обумовлених штамми Beijing. Оскільки представники цієї родини характеризуються підвищеною трансмісивністю та резистентністю до протитуберкульозних препаратів, це може стати серйозною проблемою в лікуванні та контролі туберкульозу.

Послання методів молекулярної епідеміології з соціологічним аналізом дало нові можливості при вивченні спалахів туберкульозу. Аналіз IS6110 ПДРФ змінив традиційний погляд, що не більш ніж 10% випадків туберкульозу є наслідками недавньої трансмісії та надало надію на значне зменшення захворюваності шляхом адекватного контролю і запобіганню активній трансмісії [30]. У Нідерландах, де генотипування *M. tuberculosis* широко використовується з 1993 року, молекулярно-генетичний аналіз дозволив встановити епідеміологічні зв'язки у 24% та показало можливість існування зв'язку ще в приблизно 20% випадків захворювання [34]. У США (Нью-Йорк та Сан-Франциско) генетично ідентичні лінії інфекції становлять від 16 до 46% усіх нових випадків туберкульозу [29]. Цікавим виявився результат дослідження проведеного в Південній Африці, де при дослідженні хворих з однієї родини тільки в 46% (з 313) випадків у межах однієї родини були виявлені подібні генетично ізоляти [5,24], що вказує на роль позародинних контактів

та дозволяє встановити місця можливих контактів (тюрми, бари, лікарні, магазини тощо), виявити фактори ризику трансмісії високо вірулентних та медикаментозно-резистентних штамів. Так, в Одеському регіоні фактором ризику інфікування штамми генотипу Beijing виявилися проживання в місті (у порівнянні з мешканцями області), перебування в місцях позбавлення волі, вживання наркотиків [2,4].

Не має сумнівів, що при дослідженні епідеміології такої складної інфекції, як туберкульоз, для виявлення ключових аспектів взаємодії паразита і хазяїна й створення нових засобів лікування та профілактики, необхідний системний підхід з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей як хазяїна, так і патогена [14,28,37]. Геніміка надає нові можливості для вивчення багатьох біологічних, середовищних та соціальних аспектів туберкульозу [14]. Сучасна стратегія лікування і контролю туберкульозу базується на концепції однакової вірулентності і трансмісивності всіх штамів *M.tuberculosis*. Врахування генетичних особливостей у системі паразит - хазяїн в певних умовах докільця дозволить підвищити не тільки ефективність лікування хворих, але і контроль епідеміологічної ситуації.

Література. 1. Львова Л.В. Харьковская школа фтизиатрии: штрихи к портрету/Львова Л.В., Потейко П.И./Провизор.- 2004.-№ 22. – С.6-10. 2. Меди-ка-ментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження./ О.К.Асмолов, В.В.Ніколаєвський, В.Й.Кресюн [та ін.]/ Український пульмонологічний журнал. -2005. - №2. - С.9-15. 3. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в южном регионе Украины/ Бажора Ю.И., Николаевский В. В., Дробневский Ф.// Цитология и генетика. – 2004. – № 4. – С.23-28. 4. Чеснокова М.М. Особливості перебігу туберкульозу при інфікуванні штамми *M. tuberculosis* родини Beijing/ М.М.Чеснокова, Ю.І.Бажора, Н.А.Левинська //Одеський медичний журнал. - 2009. - № 1(111). - С.33-36. 5. Карачунский М.А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза/Карачунский М.А., Черноусова Л.Н.//Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 4. - С. 3 – 7. 6. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes/B Lyepez, D Aguilar, H Orozco, et al// Clin Exp Immunol. - 2003. - V. 133(№1). - P 30–37. 7. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex./ Brosch R., Gordon S., Marmiesse M. [et al.]/ Proc Natl Acad Sci U S A – 2002.- V.99.- P.3684-3689. 8. A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacylglycerol in *Mycobacterium tuberculosis*/ Daniel J, C.Deb, V.S.Dubey [et al.]/J. Biol.Chem. – 2006.- V.281.- P. 3866 – 3875. 9. Abebe F. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacilli Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link?/Abebe F., Bjune G// Clin.exp.immunol. – 2006. - V 145(№3) P. 389 – 397. 10. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing/W Lineage Strain Infection and Extrathoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates/ Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.]/J Clin Microbiol. - 2007. - V.45(2). - P. 409–414. 11. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore/Sun Yj, LeeAS,Wong SY [et

al.// Epidemiol Infect. - 2006. - V.134 (2). - P. 329 - 332. 12. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units/Supply P., Lesjean S., Savine E. [et al.]/ J.Clin. Microbiol. - 2001.-V.39.-P.3563-3571. 13. Boshoff H.I. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth/Boshoff H.I., Barry C.E./ Nat. Rev. Microbiol. - 2005. -№.3 P. 70 – 80. 14. Comas I. The past and future of tuberculosis research/Comas I., Gagneux S./ PLoS Pathog. - 2009. - 5(10). - [Електронний ресурс] - Режим доступу до документа - <http://www.plospathogens.org/article/>. 15. Contribution of horizontally acquired genomic islands to the evolution of the tubercle bacilli/Becq J., Gutierrez M. C., Rosas-Magallanes V. [et al.]/ Mol. Biol. Evol. - 2007.-V.24. - P.1861 – 1871. 16. Co-ro-s A. IS6110, a *Mycobacterium tuberculosis* complex-specific insertion sequence, is also present in the genome of *Mycobacterium smegmatis*, suggestive of lateral gene transfer among mycobacterial species/ Coros A., DeConno E., Derbyshire K.// Journal of bacteriology.-2008.- V.190(№9).- P. 3408–3410. 17. Ernst J. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis/Ernst J., Trevejo-Nunez G., Banaiee N.//J.Clin Invest.-2007.-V.117.P 1738 – 1745. 18. Fun-ctional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains/Tsolaki G., Hirsh A., DeRiemer K. [et al.]/ PNAS.- 2004.- V.101(№14). - P. 4865-4870. 19. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics/Sola C., Filliol I., Legrand E. [et al.]/ Infect Genet Evol.- 2003.-V.3.- P.125-133. 20. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes / Filliol I., Driscoll J.R., van Soolingen D. [et al.]/ Emerg. Inf. Dis.-2002.-V.8.- P.1347-1349. 21. Global phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* based on single nucleotide polymorphism (SNP) analysis: insights into tuberculosis evolution, phylogenetic accuracy of other DNA fingerprinting systems and recommendations for a minimal standard SNP set/Filliol I., Motiwala A., Cavatore M [et al.]/J.Bacteriol.- 2006.- V.188.- P.759-772. 22. McHugh T. Nonrandom Association of IS6110 and *Mycobacterium tuberculosis*: Implications for Molecular Epidemiological Studies/McHugh T., Gillespie S.//Journal of Clinical Microbiology – 1998 -Vol. 36(№5).-P. 1410-1413. 23. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*/Mahairas G., Sabo P., Hickey M.[et al.]/J Bacteriol.- 1996.- V.178.- P.1274-1282. 24. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights/Mathema B., Kurepina N., Bifani P. [et al.]/Clinical microbiology reviews.- 2006.-V.19 (№4).- P.658-685. 25. Myco-bacterium tuberculosis Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam/Lan NT, Lien HT, Tung le B [et al.]/ Emerg Infect Dis. - 2003.- V. 9 (12). - P. 1633 – 1635. 26. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology/Brudey K., Driscoll J. R., Rigouts L.//BMC Microbiology.- 2006.-V.6.- [Електронний ресурс] - Режим доступу до документа - <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/6/23>. 27. *Mycobacterium tuberculosis* transmission between cluster members with similar fingerprint patterns / Kashef Ijaz, Zhenhua Yang, H. Stewart Matthews [et al.]/ J. of Infectious Diseases.- 2002.- V.8.- P. 670-678. 28. Nicol MP. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*/ Nicol MP, Wilkinson RJ//Trans R Soc Trop Med Hyg – 2008.- V. 102 (№10). - P. 955 – 965. 29. Palomino J.C. Tuberculosis. From basic science to patient care/ Palomino J.C., Leao S.C., Ritacco V. – 2007. - 675 P. [Електронний ресурс] - Режим доступу до документа - <http://www.TuberculosisTextbook.com>. 30. Proportion of

tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area./Verver S, Warren RM, Munch Z [et al.]/ Lancet.- 2004.- V.363.-P. 212-214. 31. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global transmission. / Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer K, et al.// Proc Nat Acad Sci USA.- 1997.- V.94.- P.9869-9874. 32. The IS6110 repetitive DNA element of *Mycobacterium tuberculosis* is not detected in exhaled breath condensate of patients with active pulmonary tuberculosis/ Rupali J., Schriever C. A., Danziger L. [et al.]/ Respiration.- 2007.- V.74.- P.329-333. 33. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated/M.B.Reed, S.Gagneux, K.Deriemer [et al.]/ J.Bacteriol.-2007 – V.189(№7) P. 2583 – 2589. 34. Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring./ Lambregts-van-Weezenbeek C., Sebek M., van Gerven P. [et al.]/Int J Tuberc Lung Dis.- 2003.- V.7.- P.463-470. 35. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*./Gagneux S., DeRiemer K., Van T. [et al.]/ Proc Natl Acad Sci U S A – 2006.- V.103.- P. 2869-2873. 36. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli/Tsenova L, Ellison E, Harbacheusky R [et al.]/ J. Infect. Dis.- 2005.- V. 192 P. 98 -106. 37. Wang Z. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics./Wang Z.,Gerstein M., Snyder M.//Nat Rev Genet.- 2009.-V.10.- P.57-67.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова,
С. П. Полева, Н. А. Левецкая

Резюме. Проанализированы современные методы молекулярно-генетических исследований в эпидемиологии туберкулеза. Показана роль молекулярной эпидемиологии в изучении эволюции и филогенетики генетических семейств *M.tuberculosis*, важность изучения ассоциации между генетическим семейством возбудителя и клиническими особенностями заболевания.

Ключевые слова: *M.tuberculosis*, молекулярная эпидемиология, молекулярно-генетические исследования

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS

Yu. I. Bazhora, M. M. Chesnokova,
S. P. Polyova, N. A. Levetska

Abstract. Modern methods of molecular-genetic investigations have been analyzed. The role of molecular epidemiology while studying the evolution and phylogeography of the *M.tuberculosis* genetic families, the importance of studying the association between genetic family of the causative agent and clinical characteristics of the disease have been shown.

Key words: *M.tuberculosis*, molecular epidemiology, molecular-genetic investigations.

Odessa State Medical University (Odessa)
Bukovina State Medical University (Chernivtsy)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.136-140.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. С. Є. Дітєка

© Ю. И. Бажора, М. М. Чеснокова, С. П. Полева, Н. А. Левецкая, 2010