

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Е.Д. Савилов, В.В. Синьков, О.Б. Огарков

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
НА ЕВРО-АЗИАТСКОМ КОНТИНЕНТЕ**
**Оценка глобального движения штаммов
генотипа «Пекин»**

Монография

Иркутск
ИГМАПО
2013

УДК 616.24-002.5-036.22+578.7
ББК 55.42
С13

Рецензенты:

В.И. Злобин – д-р мед. наук, профессор, академик РАМН,
зав. кафедрой микробиологии и вирусологии ИГМУ;

Е.Ю. Зоркальцева – д-р мед. наук, зав. кафедрой туберкулеза ИГМАПО

Савилов, Е.Д.

С13 Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» / Е.Д. Савилов, В.В. Синьков, О.Б. Огарков. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 120 с.

ISBN 978-5-89786-133-0

Обосновано положение о важности использования методов молекулярной эпидемиологии для оценки глобального движения туберкулезной инфекции. Выявлены значимые различия в частоте обнаружения штаммов генотипа «Пекин» между группами сравнения по гену *CD209*. Показано значимое повышение летальности у мужчин при сочетании генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* и аллеля -336G гена человека *CD209*.

Монография предназначена для эпидемиологов, фтизиатров, инфекционистов и всех специалистов, занимающихся проблемой инфекционной патологии в самом широком понимании этого слова.

УДК 616.24-002.5-036.22+578.7
ББК 55.42

Без объявления

ISBN 978-5-89786-133-0



© Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б., 2013
© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013
© ФГБУ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, 2013

Оглавление

Список принятых сокращений	4
Предисловие	5
Введение	7
Глава 1. Состояние проблемы: молекулярно-эпидемиологические особенности распространения <i>Mycobacterium tuberculosis</i> в человеческом обществе	8
1.1. Становление современной эпидемиологической ситуации в мире и в Российской Федерации ...	8
1.2. Характеристика <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	9
1.3. Молекулярная классификация <i>M. tuberculosis</i> .	16
1.4. Семейства главной генетической группы 1 (PGG1)	24
1.5. Семейства главных генетических групп 2 и 3 (PGG2–PGG3)	26
Глава 2. Генотип «Пекин» <i>M. tuberculosis</i> – спокойное вчера, неблагоприятное сегодня, неизвестное завтра .	29
2.1. Роль генотипа «Пекин» в современной пандемии туберкулеза	29
2.2. Роль генов человека в эпидемиологии туберкулезной инфекции	37
2.3. Взаимодействие -336G/A-полиморфного локуса гена CD209 человека с генотипом «Пекин» <i>M. tuberculosis</i>	42
Глава 3. Сценарий «заноса» и укоренения генотипа «Пекин» на территории постсоветского пространства (эпидемиологическая гипотеза)	48
Глава 4. Реконструкция распространения генотипа «Пекин» <i>M. tuberculosis</i> на территории России и Евро-Азиатском континенте	59
Заключение	91
Список использованной источников	99

Список принятых сокращений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЛУ	лекарственная устойчивость
КВЖД	Китайско-Восточная железная дорога
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ОШ	отношение шансов
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПК	периферические кластеры
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СК	связующие кластеры
ТБ	туберкулез
ЦК	центральный кластер
<i>CRISPR</i>	короткие палиндромные повторы ДНК, регулярно расположенные группами
<i>МБТ</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>LSP</i>	полиморфизм протяжённых геномных последовательностей
<i>MCA</i>	анализ множественных соответствий
<i>MIRU</i>	микобактериальные дисперегированные единицы переменного числа копий
<i>PCA</i>	анализ главных компонент
<i>RD</i>	регион отличия
<i>SIT</i>	общий международный тип
<i>SNP</i>	однонуклеотидный полиморфизм
<i>VNTR</i>	повторы с изменяющимся числом копий

Предисловие

Основная идея предлагаемой читателю книги сводится к тому, что в настоящее время в мире имеется выраженное неблагополучие по туберкулезу, обусловленное не только социальными факторами, но и распространением генотипа «Пекин» *Mycobacterium tuberculosis*.

Авторами выделены эпидемически значимые генотипы *M. tuberculosis*, распространенные в России, а также в странах Европы и Азии; на основании их территориального распределения сделан вывод о взрывообразном распространении штамма МБТ генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* на обширной территории стран Содружества Независимых Государств, которое пришлось на первую половину XX века.

Для объяснения этого феномена авторами предлагается гипотетический сценарий заноса МБТ генотипа «Пекин» на территорию СССР из Китая работниками Китайско-Восточной железной дороги (КВЖД). Согласно предлагаемому сценарию генотип «Пекин» широко распространился (до 50 % штаммов) на территории бывшего СССР через уголовно-исправительную систему. Рассмотрены возможные причины доминирования штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью среди выходцев из стран СНГ.

Следует отметить, что указанная проблема до настоящего времени была недостаточно представлена в эпидемиологических исследованиях туберкулеза, и лишь в последние годы в литературе стали появляться работы, направленные

на изучение инфекционной патологии методами молекулярной биологии.

Данная монография основана на широком обобщении региональных материалов. Однако нестандартное представление эпидемиологических исследований, как и выводов, полученных из них, позволяет надеяться, что эта работа может послужить стимулом для дальнейшего развития молекулярно-генетических исследований в других регионах страны.

Изложенные в данной книге материалы не только сложны, но в ряде случаев весьма дискуссионны. Однако если монография вызовет интерес и дискуссии, то есть не останется незамеченной в среде специалистов, можно полагать, что авторы выполнили свою задачу.

Директор ЦНИИТ РАМН,
президент Российского общества фтизиатров,
член-корреспондент РАМН В.В. Ерохин

Введение

В монографии формулируется эпидемиологическая концепция об одномоментном и взрывообразном распространении генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* в странах постсоветского пространства в первой половине XX века. В доказательство выдвинутой концепции приводятся результаты филогенетического моделирования процессов генотипообразования *M. tuberculosis* и распространения эпидемических высокотрансмиссивных генотипов *M. tuberculosis* по территории Евразии.

В главе 1 представлены вводные данные по заявленной проблеме – «эпидемиология туберкулезной инфекции на Евро-Азиатском континенте». Глава 2 посвящена различным вопросам, связанным с делением штаммов *M. tuberculosis* на генетические семейства и применением методов молекулярной генетики в эпидемиологии; оценивается роль генотипа «Пекин» в современной пандемии туберкулёза; рассматривается проблема генов человека в эпидемиологии туберкулезной инфекции. Завершают главу материалы собственных исследований по оценке взаимодействия генов человека с генотипом «Пекин» *МБТ*. Глава 3 описывает постулируемый авторами эпидемиологический сценарий заноса и распространения эпидемического генотипа «Пекин» по территории СССР в середине XX века. В главе 4 приводятся результаты филогенетического моделирования процессов образования генотипообразования у *M. tuberculosis* по результатам сполиготипирования. Приведены статистически подтвержденные доказательства о наличии единого источника генотипа «Пекин» (ST1) для России и других стран постсоветского пространства, входящих в недавнем историческом прошлом в состав одного государства.

Глава 1

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ: МОЛЕКУЛЯРНО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ *Mycobacterium tuberculosis* В ЧЕЛОВЕЧЕСКОМ ОБЩЕСТВЕ

1.1. Становление современной эпидемиологической ситуации в мире и в Российской Федерации

Туберкулез – это инфекционное и социально зависимое заболевание, которое на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения. В первую очередь это связано с тем, что с конца прошлого века эпидемиологическая обстановка по туберкулезу во всем мире вновь стала стремительно ухудшаться. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2010 год в мире зарегистрировано 8,8 млн новых случаев заболевания [http://www.who.int/tb/publications/2010/factsheet_tb_2010.pdf]. В среднем заболеваемость туберкулезом в мире составляет 128 на 100 тыс. населения с ежегодным увеличением числа заболевших на 1 % [Онищенко Г.Г., 2008; http://www.who.int/tb/publications/2010/factsheet_tb_2010.pdf].

В Российской Федерации, начиная с 1990 года, отмечается рост всех основных эпидемиологических показателей по туберкулезу [Государственный доклад, 2010]. По данным ВОЗ в 2010 году заболеваемость туберкулезом среди взрослого населения в Российской Федерации составила 106 на 100 тыс. населения; с учётом экономической нестабильности

в стране прогнозируется ее дальнейший рост [Государственный доклад, 2010]. Показатель заболеваемости выше 100 на 100 тыс. населения (эпидемический порог заболеваемости туберкулезом, установленный экспертами ВОЗ) был зарегистрирован в 24 субъектах РФ, на долю которых приходится 28 % населения страны и 41,8 % впервые выявленных больных [Аналитический обзор, 2010].

Наблюдается значимая зависимость между уровнем заболеваемости и географическим расположением регионов России. За исключением Калининградской области, отдаленной от основной территории России на значительное расстояние, указанный показатель постепенно растет по мере продвижения с запада на восток от 60,5 и 63,1 в Центральном и Северо-Западном федеральных округах до 129,2 и 148,1 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах [Аналитический обзор, 2010].

Как выше уже было отмечено, наиболее неблагоприятная обстановка по заболеваемости туберкулезом в РФ сложилась в Сибирском федеральном округе [Аналитический обзор, 2010].

1.2. Характеристика *Mycobacterium tuberculosis complex*

Из более чем 120 различных представителей рода *Mycobacterium* особый интерес представляет небольшая группа, называемая *M. tuberculosis complex*, характеризующаяся 99,9 %-й идентичностью нуклеотидного состава гено-

ма и последовательности 16S РНК, которая включает в свой состав *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* [Brosch R. et al., 2002]. Здесь следует отметить, что штаммы *M. canetti*, у которых в геноме обнаружены встроенные участки чужеродной ДНК, относятся к таксону *M. tuberculosis complex* скорее условно, поскольку считается, что *M. canetti* развивался отдельно от других представителей данной группы [Van Soolingen D. et al., 1997]. Наиболее близким, в эволюционном плане, к общему предку является *M. tuberculosis*, а самым отдаленным – *M. bovis*, имеющий в своем геноме самое большое число делеций [Brosch R. et al., 2002].

Установлено, что *M. tuberculosis complex* характеризуется консервативным строением генома с высокой межвидовой гомогенностью генома и частотой мутаций в пределах 0,01–0,03 % [Cole S.T. et al., 1998], а также отсутствием фактов горизонтального переноса генов [Brosch R. et al., 2002]; следовательно, аллельный полиморфизм генов у них встречается редко [Sreevatsan S. et al., 1997]. Однако несмотря на выраженную консервативность в геноме *M. tuberculosis complex* отмечаются полиморфные участки, определение которых легло в основу генетической классификации микобактерий.

В первую очередь, это небольшие (2,5 тысячи пар нуклеотидов) мигрирующие IS-элементы, способные перемещаться в пределах генома и переносить информацию, необходимую им для транспозиции перемещения. Транспозиция IS-элементов представляет собой спонтанный процесс и способна нару-

шать целостность генов [Safi H. et al., 2004]. На сегодня их роль в эволюции бактерий до конца не ясна, возможно, они принимают участие в механизмах адаптации микроба к неблагоприятным факторам внешней среды [Blot M., 1994].

У всех представителей *M. tuberculosis complex* в геноме был обнаружен элемент *IS6110*, определение которого легло в основу первого метода генетической классификации *M. tuberculosis complex* – *IS6110*-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [Thierry D. et al., 1990], суть которого заключается в гель-электрофоретическом разделении ДНК микроба после обработки эндонуклеазой PvuII [Hermans P.W. et al., 1990].

Данный метод позволил провести классификацию микобактерий на генетическом уровне. Однако из-за существенных недостатков повсеместное его применение в практической работе было ограничено. Основными недостатками метода являются: необходимость получения большого количества живой культуры бактерий для исследования и сложность унификации исследуемых генотипов. Для получения результатов требовалось культивирование микробов на жидкой питательной среде в течение месяцев [Hermans P. W. et al., 1990].

Несмотря на явные успехи в создании первой генетической классификации микобактерий, необходимость в поиске новых специфических маркеров и новых подходов в разработке методов идентификации и классификации микобактерий оставалась по-прежнему актуальной.

Было установлено, что все представители *M. tuberculosis complex* в своем геноме имеют специфический DR-регион, образованный тандемно расположенными последовательностями ДНК длиной 36 пар нуклеотидов. Сами повторы, в свою очередь, разделены небольшими уникальными последовательностями ДНК-спейсерами длиной от 35 до 41 пары нуклеотидов [Mathema B. et al., 2006]. Известно, что RD-регион относится к коротким палиндромным повторам ДНК, регулярно расположенным группами (*CRISPR*), играющим важную роль в борьбе бактерий с инвазией чужеродных фрагментов ДНК (фагов) [Mojica F.J.M. et al., 2005]. Спейсеры *CRISPR*-системы в большинстве своем уникальны и представляют собой небольшие участки фаговой ДНК, оставшейся от предыдущих фаговых инвазий [Mojica F.J.M. et al., 2005].

Изучение DR-региона привело к созданию еще одного метода генетической классификации микобактерий – сполиготипированию (англ. Spacer oligonucleotide typing), в основу которого легло определение 43 уникальных спейсеров *M. tuberculosis complex* [Kamerbeek J. et al., 1997; Kato-Maeda M. et al., 2010]. Специфические профили (сполиготипы) – *SIT* (англ. Shared international type) объединены в общемировую онлайн-базу *SITVIT* (SpolDB4), насчитывающую около 2 000 уникальных профилей, полученных из более чем 120 стран мира [Demaya C. et al., 2012]. Хотя сполиготипирование лишено основных недостатков ПДРФ-анализа и допускает использование любого материала, содержащего ДНК микроба, включая образцы парафиновых срезов [Qian L. et al., 1999],

его разрешающая способность находится ниже ПДРФ-анализа (рис. 1.1), и штаммы, имеющие идентичные споллигопрофили, порой дают различные IS6110-ПДРФ-фингерпринты [Van Embden J. et al., 2000]. Например, семейству «Пекин», огромной, филогенетически родственной группе штаммов *M. tuberculosis*, соответствуют сотни различных ПДРФ-профилей, в то время как при споллиготипировании определяется только двадцать один профиль, характеризующийся протяженной делецией спейсеров 1–34 и отсутствием или минорными делециями в остальных спейсерах [Савилов Е.Д. с соавт., 2010; Van Embden J. et al., 2000]. Однако повсеместное применение этого метода сопряжено с определенными техническими трудностями и весьма затратно (метод запатентован), что сокращает его применение в эпидемиологической практике в России.

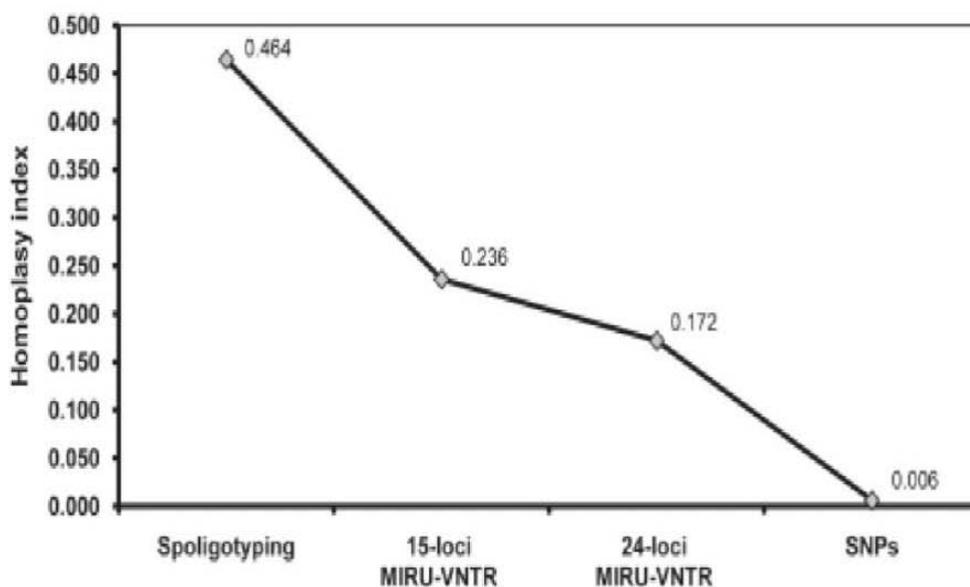


Рис. 1.1. Сравнение разрешающей способности различных методов классификации *M. tuberculosis complex*. Наименьшее значение индекса соответствует наибольшей разрешающей способности метода [Comas I. et al., 2009]

С учетом недостатков предыдущих методов классификации микобактерий был разработан новый метод с разрешающей способностью ПДРФ-анализа, результаты которого коррелировали с результатами сполиготипирования (метод основан на определении уникальных повторов с изменяющимся числом копий (*VNTR*-повторов). Обнаруженные *VNTR*-повторы получили название микобактериальных дисперегированных единиц переменного числа копий (*MIRU*), а метод их определения – *MIRU-VNTR* типирование [Supply P. et al., 2000].

В основе указанного метода положено применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом ПЦР-продуктов в гель-электрофорезе. Использование стандартных реактивов и приборов для ПЦР-анализа сделало его удобным инструментом работы любой лаборатории. В зависимости от числа мишеней *MIRU-VNTR*-набор для *M. tuberculosis complex* разделяют на: 12-, 15- и 24-локусный *MIRU-VNTR* [Supply P. et al., 2006]. На сегодня 12- и 15-локусный *MIRU-VNTR* используется главным образом в молекулярно-эпидемиологической работе, в то время как сполиготипирование и 24-локусный *MIRU-VNTR* – для филогенетической классификации микобактерий [Wirth T. et al., 2008]. По итогам совещания европейской сети эпиднадзора за туберкулезом Европейского филиала ВОЗ, состоявшегося в 2009 году в городе Дубровник (Хорватия), было рекомендовано использование метода *MIRU-VNTR*-типирования в качестве референс-метода [134].

Помимо вышеперечисленных полиморфных маркеров, в геноме микобактерий были выявлены специфические деле-

ции, длина которых варьировала от 10 до 11 985 пар нуклеотидов [Tsolaki A.G. et al., 2004]. В общей сложности было обнаружено 68 таких делеций, охватывающих около 4 % размера генома микроба [Tsolaki A.G. et al., 2004]. Обнаруженные делеции были названы полиморфизмами протяженных геномных последовательностей (*LSP*) или регионами отличия (*RD*). Сравнение *MIRU-VNTR*-типирования и *LSP*-типирования показало, что результаты обоих методов коррелируют между собой [Yokoуama E. et al., 2010]. На сегодняшний день *LSP*-типирование особенно активно используется при классификации генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* [Kato-Maeda M. et al., 2010].

Все перечисленные выше методы, к сожалению, имеют общий недостаток: они не позволяют унифицировать частоту изменения каждого маркера в отдельности, что, в свою очередь, усложняет определение эволюционных расстояний между штаммами *M. tuberculosis*. Так или иначе, определение однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*) в геноме *M. tuberculosis complex* считается наиболее точным инструментом филогенетической классификации [Sebban M. et al., 2002].

Все *SNP* делятся на два типа: синонимичные и несинонимичные. Синонимичные *SNP* представляют собой функционально нейтральные мутации, не изменяющие аминокислотного профиля. Несинонимичные *SNP* изменяют аминокислотную последовательность и способны оказывать влияние на адаптацию *M. tuberculosis* к условиям окружающей среды. Анализ, основанный на определении синонимичных *SNP*, в отличие от других полиморфных маркеров, менее всего подвержен влия-

нию селективного отбора. Нейтральные *SNP* накапливаются с постоянной частотой в геноме и допускают их использование для оценки эволюционных расстояний между штаммами в качестве молекулярных часов [Filliol I. et al., 2006].

В настоящее время ведутся активные исследования по разработке новых методов, основанных на определении *SNP* в геноме микобактерий. В частности, уже имеются методы, позволяющие с высокой точностью дифференцировать представителей *M. tuberculosis complex* по восьми *SNP* [Wang H. et al., 2010].

Геномные перестройки могут являться важнейшими факторами модуляции фенотипических свойств патогенного микроорганизма и определять вирулентность микроба, а также служить ценными, молекулярно-генетическими маркерами для диагностических целей. Каждый из имеющихся методов генетической классификации *M. tuberculosis complex* имеет преимущества и недостатки, поэтому вопрос о разработке новых классифицирующих методик по-прежнему остается открытым.

1.3. Молекулярная классификация *M. tuberculosis*

Сравнительный анализ генома *M. tuberculosis complex* выявил 14 регионов отличия (RD 1–14), размер которых колебался от 2 до 12,7 тыс. пар нуклеотидов, которые отсутствовали в геноме вакцинного штамма (табл. 1.1) *M. bovis BCG* [Behr M.A. et al., 1999].

Таблица 1.1

Эволюционная схема накопления мутаций (*RD*)
у представителей *M. tuberculosis complex*

<i>M. canetti</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. microti</i>	<i>M. bovis</i>	BCG
RD12	TbD1	RD9	RD9	RD9	RD9
		RD3	RD7	RD7	RD7
			RD8	RD8	RD8
			RD10	RD10	RD10
			RD5	RD4	RD4
			RD3	RD5	RD5
				RD12	RD12
				RD13	RD13
				RD3	RD1
					RD2
					RD3
					RD11

Все *RD*-регионы делятся на три типа, каждый из которых имеет свое значение в роли эволюционного маркера. Первый тип включает мобильные генетические элементы, схожие с профагами *ORv1 (RD3)* и *ORv2 (RD11)*, вставочные последовательности *IS1532 (RD6)* и *IS6110 (RD5)*, распространение которых в геноме сильно варьирует. Второй тип представляет собой результат гомологичных рекомбинаций между *IS6110*-элементами, приводящих к потере участка ДНК (*RvD2, RvD3, RvD4, RvD5*). Третий тип представлен делециями кодирующих регионов, приводящими к повреждению генов.

Точный механизм данных нарушений не ясен, но, возможно, причиной их формирования могут быть ошибки ДНК полимеразы. К третьему типу относятся такие регионы отли-

чия, как *RD1*, *RD2*, *RD4*, *RD7*, *RD8*, *RD9*, *RD10*, *RD12*, *RD13*, *RD14*, и *TbD1* [Brosch R. et al., 2002]. *TbD1* регион (англ. *Mycobacterium tuberculosis* specific deletion 1) был обнаружен только у штаммов *M. tuberculosis* и, как оказалось, присутствует лишь в небольшом числе (13 %) исследованных штаммов [Brosch R. et al., 2002], что позволяет разделять все штаммы *M. tuberculosis*, в зависимости от выявления *TbD1* в геноме, на «древние» (*TbD1+*) и «современные» (*TbD1-*) [Brosch R. et al., 2002].

Основную роль в патогенности *M. tuberculosis* играет *RD1*, представляющий собой участок генома длиной 9,5 тыс. пар оснований [Gordon S. V. et al., 1999], являющийся главным «островком» вирулентности *M. tuberculosis*. Штаммы с искусственно удаленным *RD1* теряли вирулентность и демонстрировали свойства, характерные для вакцинного штамма BCG [Lewis K.N. et al., 2003]. Данный регион содержит два Т-клеточных антигена ESAT6 и белок CFP-10 (culture filtrate protein 10 kDa), объединенных в единую регуляторную систему ESX-1 (early secretory antigenic target 6 (ESAT-6) system 1) [Ganguly N. et al., 2007]. ESX-1 оказывает на иммунокомпетентные клетки сильное цитотоксическое действие, блокирует выработку провоспалительных цитокинов и созревание фагосомы, а также индукцию гамма-интерферона (IFN- γ). Экспрессия генов ESX-1/*RD1* стимулирует миграцию макрофагов в очаг воспаления [Stanley S.A. et al., 2007].

Популяционная генетика *M. tuberculosis* достаточно строго привязана к географическим регионам мира, в связи с чем имена семейств во многом отражают эти географические свя-

зи. Каждый регион связан, в среднем, с одним или двумя семействами, и только в Африке обнаружены все семь основных семейств [Gagneux S. et al., 2006]. Собранные воедино данные анализа *RD (LSP)* регионов и *SNP* позволили создать весьма простой алгоритм быстрого определения штаммов семейств и подсемейств (рис. 1.2) [Nahid P. et al., 2010].

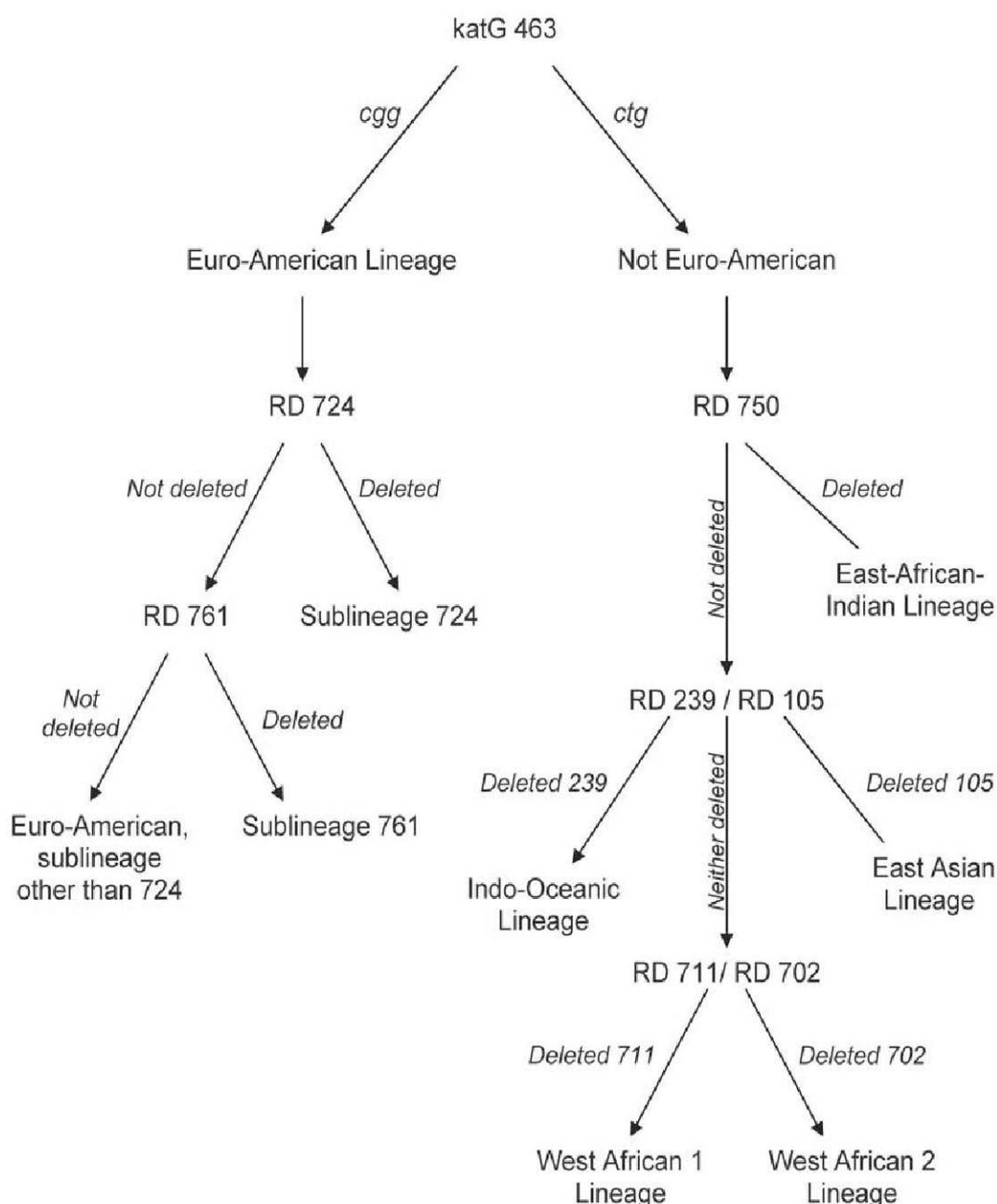


Рис. 1.2. Алгоритм определения семейств и подсемейств на основе определения *DR (LSP)* регионов и *SNP M. tuberculosis* [Nahid P. et al., 2010].

S. Sreevatsan et al. (1997) при исследовании структурного полиморфизма генов каталазы (*katG*) и гиразы (*gyrA*) *M. tuberculosis complex* установили, что аллельная комбинация кодонов *katG*463 и *gyrA*95 позволяет разделить представителей *M. tuberculosis complex* на три главные генетические группы (PGG) (рис. 1.3).

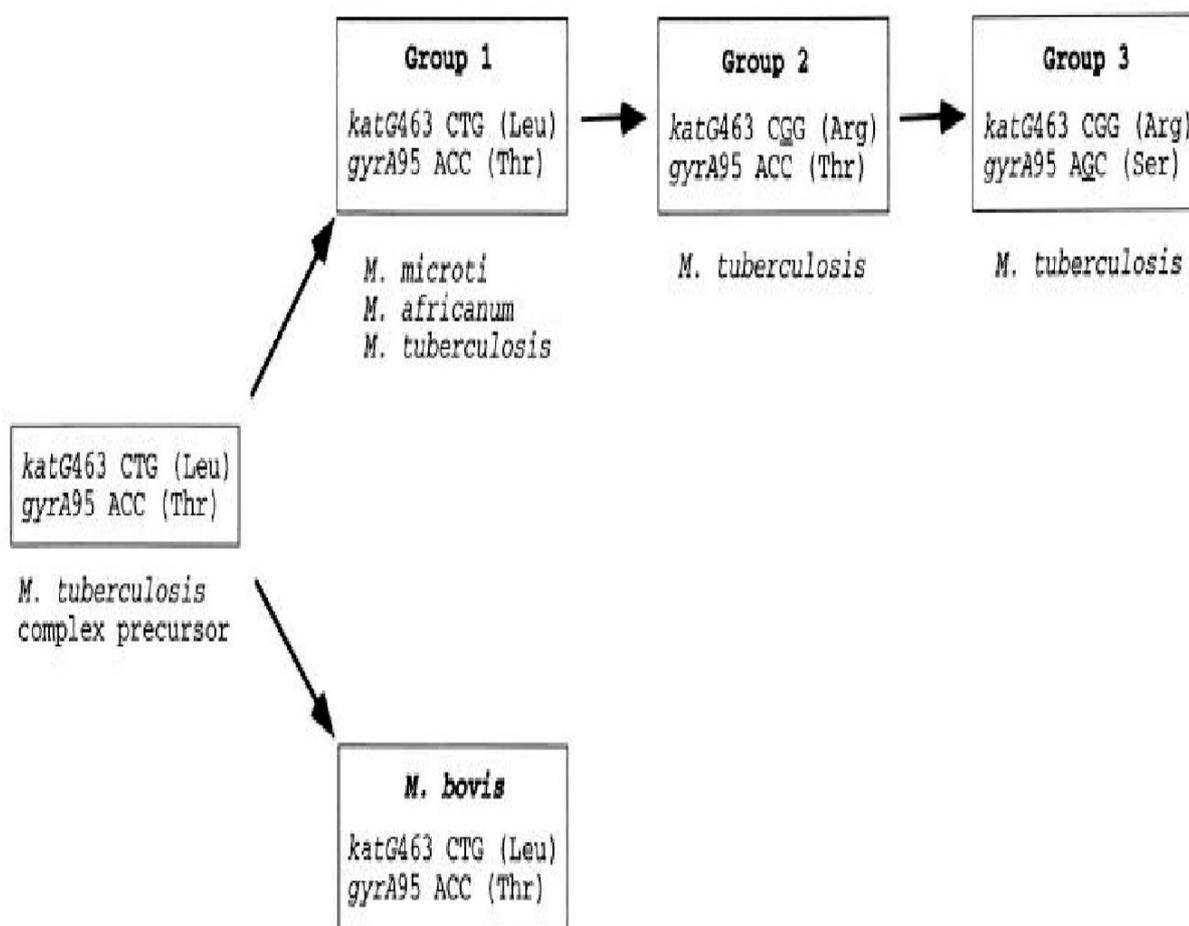


Рис. 1.3. Классификация *M. tuberculosis complex* по генам *katG* и *gyrA*

S. Gagneux et al. (2006) по результатам анализа 850 штаммов из 80 стран предложили классификацию семейств, основанную на определении 19 специфических *RD*-регионов (рис. 1.4).

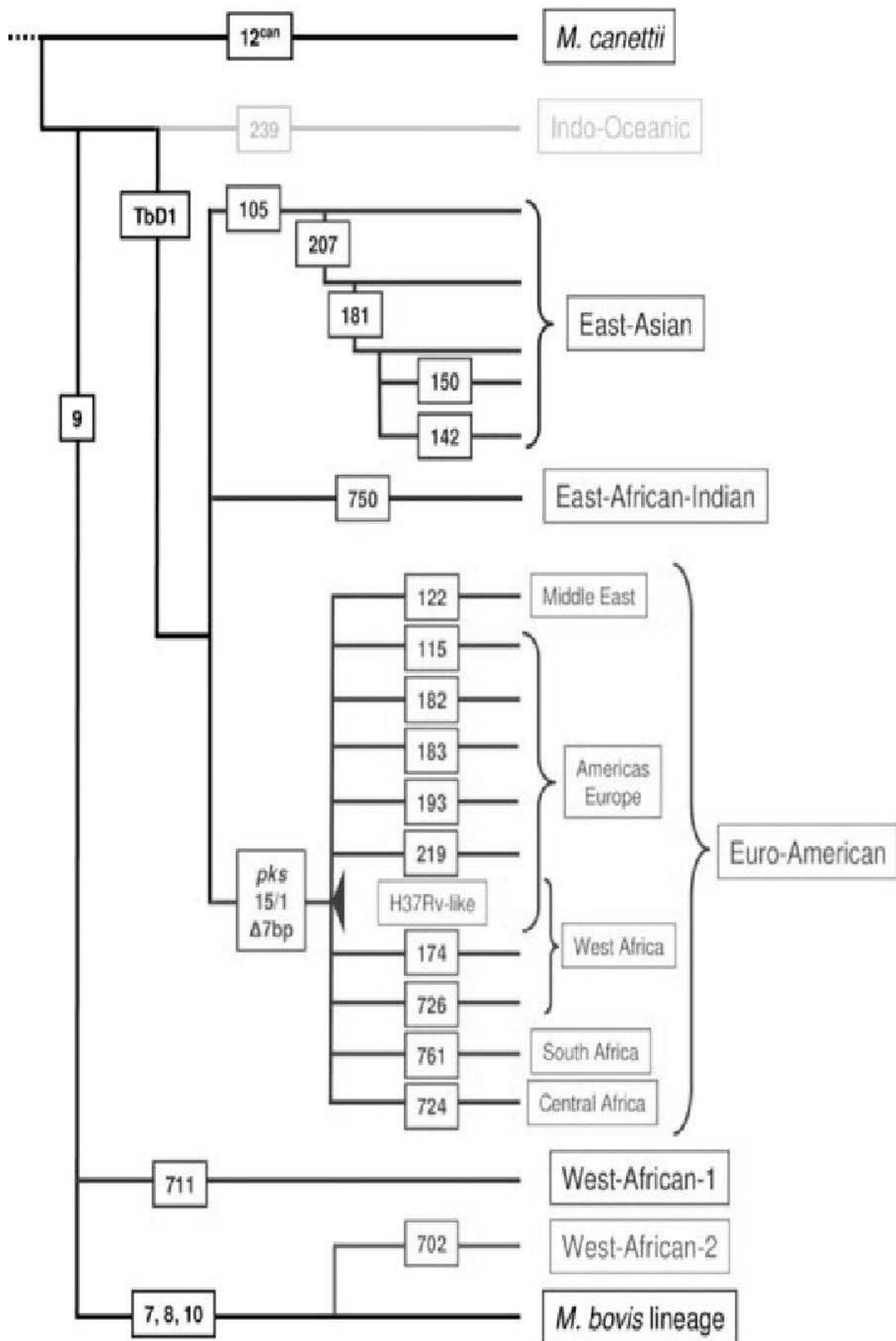


Рис. 1.4. Семейства *M. tuberculosis* complex на основе анализа *RD* (*LSP*)-регионов

Анализ генов «домашнего хозяйства» (генов, необходимых для поддержания важнейших жизненных функций организма, функционирующих во всех тканях и клетках на относительно постоянном уровне) и числа синонимичных мутаций в *M. tuberculosis complex* позволил предположить, что микобактерии претерпели эволюционные изменения около 10–40 тыс. лет назад в Африке, отделившись от единого гипотетического предка [Brosch R. et al., 2002, Wirth T. et al., 2008]. Гипотетический предок всех *M. tuberculosis complex* - *M. protuberculosis* – с первой волной расселения людей с Африканского континента, достиг территории «Плодородного полумесяца», включавшего в себя территории Месопотамии, Междуречья, Египта [Nerlich A.G. et al., 2009] – места расцвета земледелия и сельского хозяйства. В этом регионе инфекция распространилась не только среди людей, но и среди домашних животных (крупного рогатого скота, коз) в период так называемой «сельскохозяйственной революции», пришедшей на смену охоте и собирательству. Примерно в это же время сформировались первые древние генотипы *M. tuberculosis*: EAI и LAM.

Этот процесс привел к образованию двух линий *M. tuberculosis complex*: первая включала в себя семейства, патогенные только для человека (LAM, CAS, Haarlem, X1, S); вторая стала источником инфекции среди животных (EAI, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti*) (рис. 1.5) [Wirth T. et al., 2008]. Далее волнами миграции из Месопотамии примерно 10 тыс. лет назад группы EAI и LAM распространились в Средиземноморье и Азию и, спустя еще две тысячи лет, «вернулись»

в Африку (Uganda, Cameroon, S – так называемый сценарий филогеографического распространения штаммов «из Африки и обратно» [Hershberg R. et al., 2008]), Азию (CAS, Beijing) и Европу (Haarlem, X) [Wirth T. et al., 2008].

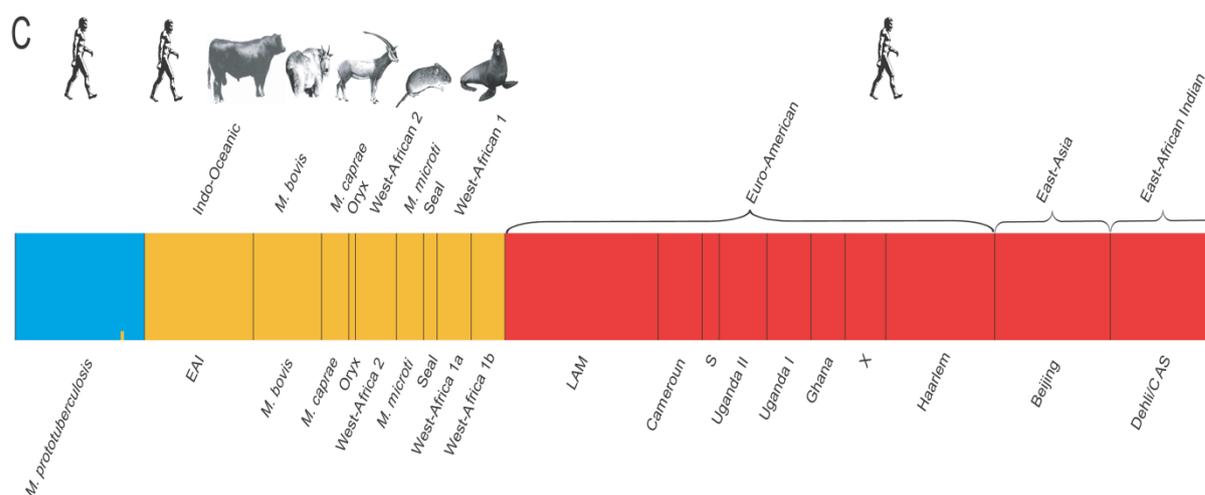


Рис. 1.5. Популяционная структура двадцати семейств *M. tuberculosis complex*

Исследование ДНК из древних захоронений Англии показало, что туберкулез у средневековых людей был вызван именно *M. tuberculosis*, а не *M. bovis* [Mays S. et al., 2001]. Подводя итоги изложенному выше материалу, следует отметить, что основными источниками распространения туберкулеза в мире были люди и, соответственно, глобальное распространение штаммов связано с их путями миграции [Wirth T. et al., 2008].

1.4. Семейства главной генетической группы 1 (PGG1)

Восточное африканско-индийское – EAI. Это семейство впервые было описано в Гвинее-Бисау [Kallenius G. et al., 1999] и преимущественно распространено в Юго-Восточной Азии, Индии и Восточной Африке [Kremer K. et al., 1999]. Подгруппа данного семейства, несущая одну копию *IS6110*, широко распространена в Малайзии, Танзании и Омане. Для семейства характерно отсутствие спейсеров 29–32-го и 34-го, присутствие 33-го. Особенностью данного семейства является также низкое число копий *IS6110*-элемента. В классификации Gagneux S. et al. оно отнесено к Индо-Океанскому семейству [Gagneux S. et al., 2006].

Генотип «Пекин». Особое место в современной пандемии туберкулеза занимает генетически-родственная группа штаммов, именуемых генотип «Пекин» (Beijing). Это семейство принадлежит к главной генетической группе 1 (PGG1); характеризуется отсутствием спейсеров 1–34 и наличием спейсеров 35–43. Недавние исследования позволили выявить у штаммов генотипа «Пекин» характерные *RD*-регионы: *RD105*, *RD142*, *RD150*, *RD181* (рис. 1.6).

В соответствии с классификацией Gagneux S. et al., «Пекин» относят к восточно-азиатскому семейству [Gagneux S. et al., 2006]. Все штаммы данного семейства несут в геноме делеции *RD105* и *RD207*, которые формируют характерную картину потери 1–34 спейсеров при сполиготипировании.

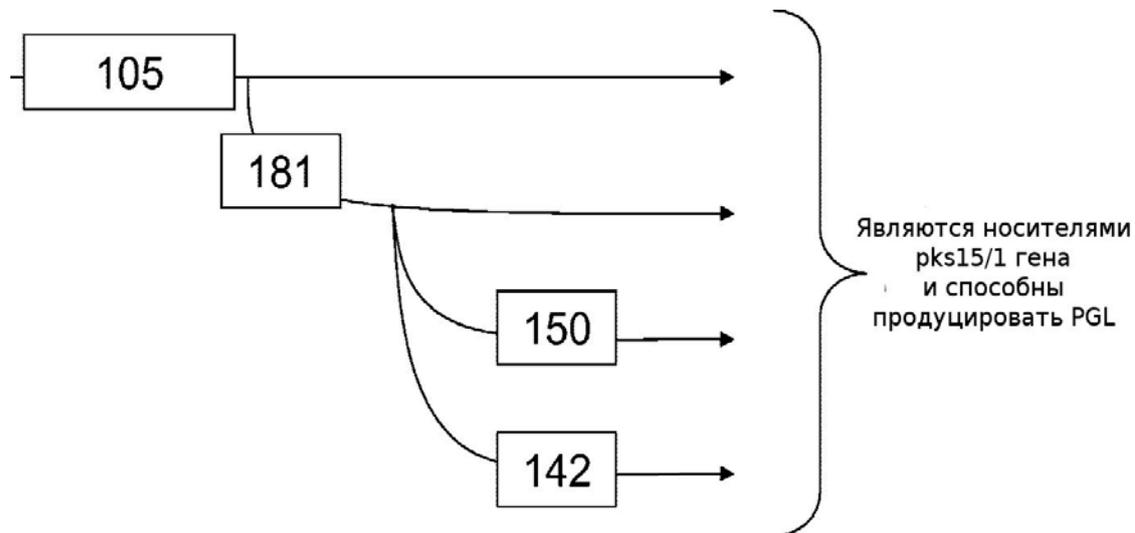


Рис. 1.6. Регионы различия (*RD*), используемые для классификации штаммов генотипа «Пекин» (интактный ген *rks15/1* говорит о принадлежности данного семейства к «древним» штаммам *M. tuberculosis* и возможности продуцировать фенолгликолипиды)

Было предположено, что генотип «Пекин» отделился от своего предка *M. tuberculosis* после делеции *RD207* [Rindi L. et al., 2011], затем большое семейство последовательно эволюционировало через серию делеций *RD105*, *RD181* и *RD150* [Tsolari A.G. et al., 2004]. Если в геноме определяется *RD181*, то штаммы генотипа «Пекин» относят к «древней подгруппе» (*RD181+*). Необычным является тот факт, что штаммы данного генотипа, выявляемые в Китае, являются «современными» (*RD181-*), в то время как в Японии и Корее преобладают «древние» (*RD181+*) генотипы. Однако доля «современного» генотипа среди молодого поколения в Японии растет, а доля «древних» штаммов снижается [Iwamoto T., 2009]. Более детальная информация об этом семействе приведена в обзорной статье [Синьков В.В. с соавт., 2010].

Центральноазиатское (CAS, или Дели-семейство).

Индия является основным регионом циркуляции данного семейства. Кроме Индии, оно эндемично для Судана и Пакистана [Brudey K. et al., 2006]. Для него характерно отсутствие спейсеров 4–27 и 23–24. Не исключено, что данное семейство может быть предком генотипа «Пекин», поскольку комбинации сполиготипов, MIRU и VNTR-профилей между ними схожи. Было замечено, что на питательном бульоне, штаммы CAS-семейства растут медленнее в сравнении с контрольными CDC1551 и H37Rv. С другой стороны, они способны индуцировать выработку большего числа IL-10 и IL-6, чем контрольные штаммы. Таким образом, возможно, они компенсируют микробиологическое ослабление усилением инициации иммунного ответа [Newton S.M. et al., 2006].

1.5. Семейства главных генетических групп 2 и 3 (PGG2– PGG3)

Семейство «Гарлем» было открыто в 1999 году в городе Харлем (Haarlem), расположенном в западной части Нидерландов, которому оно и обязано своим названием. Для него характерно отсутствие при сполиготипировании спейсера 31, что связано со встраиванием второй копии IS6110 в DR-регион [Legrand E. et al., 2001]. Данное семейство чаще всего встречается в Северной Европе, реже – в Карибском регионе и Центральной Африке, куда оно могло быть завезено в процессе колонизации европейцами [Filliol I. et al., 2003].

К рассматриваемому семейству относится также генотип «Гарлем-4» (H4), который был впервые обнаружен в 2004–2005 годах в России [Огарков О.Б. с соавт., 2007], где и получил название соответственно региону обнаружения – Урал (URAL) [Kovalev S.Y. et al., 2005.]. Однако на сегодняшний день были высказаны определенные сомнения о его принадлежности к данному семейству [Kremer K. et al., 2006; Mokrousov I., 2012]. В частности, при изучении *SNP* в генах *ogt* и *mgcC* у различных представителей семейства «Гарлем» было показано, что они обнаруживаются повсеместно и коррелируют между собой у всех штаммов «Гарлем», тогда как у «Гарлем-4» совпадение встречается в менее чем в 50 % случаев [Kremer K. et al. 2006]. Вероятно, характерная для генотипа URAL потеря спейсеров 29–31 является независимым событием от потери 26–31 спейсеров у «Гарлем» (H1, H2).

Латиноамериканско-средиземноморское семейство. LAM-семейство характеризуется отсутствием спейсеров 21–24 [Brudey K. et al., 2006] и значительно распространено в Средиземноморском регионе и странах Латинской Америки.

X-семейство впервые было открыто в Гваделупе. Встречается во Французской Полинезии и Южной Африке. Для него характерно наличие малого числа копий *IS6110* и отсутствие спейсера 18 при сполиготипировании [Brudey K. et al., 2006]. Распространение X-семейства связывают с англо-саксонскими странами.

Т-семейство характеризуется отсутствием спейсеров 33-36 и считается базовым, то есть данная молекулярная характеристика лежит в основе многих других семейств и является общей для PGG2 - PGG3 групп. Для Т-семейства и PGG1–PGG2-групп характерна делеция в гене поликетид синтазы (pks15/1), которая считается специфическим маркером современных штаммов *M. tuberculosis* [Gagneux S. et al., 2006].

ГЛАВА 2

ГЕНОТИП «ПЕКИН» *M. TUBERCULOSIS* – СПОКОЙНОЕ ВЧЕРА, НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ СЕГОДНЯ, НЕИЗВЕСТНОЕ ЗАВТРА

2.1. Роль генотипа «Пекин» в современной пандемии туберкулеза

Как уже было отмечено в главе 1, туберкулез остаётся одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения во всем мире. С конца прошлого века эпидемиологическая обстановка по туберкулезу во всем мире стала стремительно ухудшаться. Не является исключением и Россия, где последние десятилетия характеризуются ростом всех основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. В этой связи можно отметить, что одной из новых и мало осмысленных проблем в клинико-эпидемиологической оценке этиологического агента при туберкулезной инфекции является характеристика так называемого генотипа «Пекин» [Савилов Е.Д. с соавт., 2010; Rindi L. et al., 2011]. Кроме того, клинические проявления этого инфекционного заболевания, вызванного указанным генотипом, крайне неблагоприятны [Савилов Е.Д. с соавт., 2010; Фтизиатрия, 2007].

История открытия семейства Beijing (генотип «Пекин»), первоначально известного как W-штамм, начинается с 90-х годов прошлого века. В Нью-Йорке (США) с января 1989 по апрель 1990 годов было выявлено 18 случаев лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза (резистентного к изониазиду и

стрептомицину) среди ВИЧ-инфицированных больных [Edlin B.R. et al., 1992]. Затем вспышки ЛУ туберкулеза были зарегистрированы в других 23 штатах США. Молекулярно-генетические исследования туберкулеза в Юго-Восточной Азии (и в первую очередь в Китае), выявили, что преобладающий там штамм «Пекин» (Beijing) идентичен W-генотипу, выявленному в США. Оба генотипа характеризуются схожей копийностью повтора IS6110 при анализе длины рестрикционных фрагментов, делецией «спейсеров» 1–34 при сполиготипировании и специфической инсерцией IS6110 в геномный регион *dnaA-dnaN* [Kurepina N.E. et al., 1998]. Единственным различием между рассматриваемыми генотипами является наличие двух копий IS6110 в NTF регионе генома у W-штамма, разделенных некодирующей областью размером 556 пар оснований, что позволяет с известной долей условности отнести его к варианту генотипа «Пекин» [Kurepina N.E. et al., 1998].

Рассматриваемый генотип существенно отличается от других вариантов *M. tuberculosis* рядом выраженной «агрессивностью». В первую очередь следует указать на способность к диссеминации и генерализации туберкулезного процесса [Lopez B. et al., 2003]. При этом следует отметить, что у больных с пекинским штаммом значительно чаще встречаются внелегочные формы этого заболевания [Thwaites G. et al., 2008]. Макрофаги, инфицированные им, в сравнении с другими генотипами экспрессируют много раз большее количество провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-12, TNF- α). Причем уровень экспрессии не связан с количеством микробных клеток и, следовательно, уже единичные клетки пе-

кинского штамма способны инициировать воспаление [Lopez B. et al., 2003]. У больных, пораженных генотипом «Пекин», по сравнению с пациентами, зараженными туберкулезными штаммами других семейств, значительно чаще возникала гипертермическая реакция с подъемом температуры от 38 до до 39 °С [Hanekom M. et al., 2007].

В зависимости от характера лекарственной устойчивости, штаммы генотипа «Пекин» разделяются на четыре группы: эндемичные, у которых не обнаружена достоверная связь генотипа с ЛУ (Китай); эпидемичные, связанные с ЛУ (Вьетнам, страны бывшего СССР, Куба, ЮАР); эпидемичные, не связанные с ЛУ (Малави, Аргентина); малораспространенные или не обнаруженные [Glynn J.R. et al., 2006]. Приведенное распределение территорий, ассоциированных с ЛУ штаммами генотипа «Пекин», достаточно условно, поскольку даже в пределах одной страны разные исследователи по-разному оценивают эту связь. Тем не менее большая часть исследователей обнаруживала значимую связь между генотипом «Пекин» и ЛУ-туберкулезом [Glynn J.R. et al., 2006].

Современная география широкого распространения генотипа «Пекин» охватывает большую территорию, но вместе с тем имеет выраженную мозаичность и условно делится на следующие зоны: Восточно–Азиатскую, Центрально–Европейскую и Южно–Африканскую. Историческим центром формирования генотипа считаются Китай и граничащие с ним страны, которые являются основными территориями циркуляции возбудителя. Из общего числа циркулирующих во всех этих странах (Китай, Япония, Южная Корея, Вьет-

нам, Тибет) штаммов пекинский является преобладающим (более 70 %) [Glynn J.R. et al., 2006]. Такое равномерное распространение семейства можно объяснить близостью границ и историческими связями между этими странами. Вторым большим регионом распространения генотипа «Пекин» являются страны бывшего СССР (Россия, Украина, Казахстан, Узбекистан, Туркменистан, Киргизия, Азербайджан, Прибалтийские страны) с долей этого генотипа около 50 % [Синьков В.В. с соавт., 2010]. И, наконец, третий регион представлен территорией ЮАР, в первую очередь Кейптауном (16 %) [Glynn J.R. et al., 2006]. В остальных странах указанный генотип или отсутствует, или встречается на значительно более низком уровне и во всех случаях не превышает 10 % в структуре генотипов для конкретной территории [Glynn J.R. et al., 2002].

Полученные в последние годы данные о географическом распределении генотипа «Пекин» по странам мира позволяют объяснить наличие тяжелых и трудно поддающихся лечению форм туберкулеза, завозимых в Европу иммигрантами из стран бывшего СССР. Эту проблему породили генотипические особенности возбудителя туберкулеза, а не плохое качество лечения этого заболевания в нашей стране, как это преподносилось в свое время в западной прессе. В качестве иллюстрации высказанного положения можно сослаться на исследования [Devaux I. et al., 2009], в которых показано, что в Европе генотип «Пекин» составляет 50 % всех мультирезистентных штаммов, а основными источниками инфекции являются иммигранты из стран бывшего СССР.

В Германии 80 % больных с ЛУ-штаммами также относятся к указанной группе риска [Eker B. et al., 2008]. Эти данные позволяют судить о высоком эпидемическом потенциале пекинского семейства туберкулезных штаммов, его выраженной «агрессивности», направленной прежде всего на максимально быстрое распространение в популяции людей.

Подобное неблагоприятное развитие эпидемиологической ситуации, связанное, прежде всего, с генотипом «Пекин», побудило авторов данной монографии рассмотреть феномен принципиальных различий распространения ЛУ туберкулеза в Китае от других стран. В КНР пекинский генотип является эндемичным, и его распространенность составляет 70-90 %. При этом, в отличие от России и стран Европы, в Китае не выявлено значимой роли генотипа «Пекин» в развитии ЛУ у возбудителя туберкулеза [Glynn J.R. et al., 2002].

Известно, что для туберкулеза характерно длительное, бессимптомное носительство небольшого количества микробов с формированием так называемого нестерильного (инфекционного) иммунитета. Поскольку разные семейства *M. tuberculosis* имеют определенный ареал распространения, следовательно, нестерильный иммунитет жителей этих территорий может быть сформирован как БЦЖ-вакциной (в случае вакцинации), так и местными штаммами. При миграции индивидуума из одного региона проживания в другой его иммунная система будет подвергаться воздействию микобактерий туберкулеза со свойствами, отличными от «привычных штаммов». Результатом такого рода «конфликта» может быть реактивация дремлющего генотипа и/или суперинфек-

ция несколькими генотипами *M. tuberculosis*. Лечение анти-туберкулезными препаратами в данном случае может играть дополнительную роль и выступать в качестве фактора отбора, где штамм способный быстрее сформировать лекарственную устойчивость, приобретает селективное преимущество как внутри одного организма, так и внутри новой популяции хозяина.

Известно, что генотип «Пекин» наиболее эффективно приобретает устойчивость к противотуберкулезным препаратам [Hanekom M. et al., 2007]. По всей видимости, высокая частота выявления у иммигрантов из стран бывшего СССР в Европе этого генотипа, особенно с множественной лекарственной устойчивостью, является следствием селективного отбора в организме пациента. Активация латентного генотипа «Пекин» с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), заражение которым произошло еще на Родине, может происходить на фоне суперинфекции новыми штаммами, циркулирующими в текущей стране проживания. Однако начало химиотерапии дает штаммам пекинского генотипа с МЛУ безусловное преимущество по отношению к другим, чувствительным к антибиотикам штаммам. Такой сценарий развития эпидемии, связанный с генотипом «Пекин», хорошо укладывается в основные положения теории саморегуляции паразитарных систем [Беляков В.Д. с соавт., 1987] и объясняет переход этиологического агента *M. tuberculosis* (в данном случае его генотип «Пекин») из фазы резервации в фазу эпидемического распространения. Понятно, что этому процессу будут способствовать и такие

факторы внешней среды, как перемена места жительства, климата, рациона питания и в целом образа жизни. Понимание этого процесса делает более ясной эпидемическую ситуацию в России и странах Европы, сложившуюся за последние десятилетия.

В отличие от России и стран Евразии, в Китае при такой высокой распространенности штаммов пекинского семейства вероятность возникновения ко- или супер-инфекции у местного населения членами других семейств *M. tuberculosis* выглядит маловероятной, что, возможно, и служит причиной отсутствия статистической связи между данным генотипом и распространением ЛУ в этой стране.

В связи с вышеизложенным несомненный интерес представляют как туберкулезная инфекция, так и генотип «Пекин», выступающие как фактор естественного отбора в человеческой популяции. Несмотря на относительную молодость болезни, туберкулез, как и другие убиквитарные инфекционные заболевания с высокой смертностью, несомненно, оказал влияние на генофонд человека, убивая людей с низкой естественной резистентностью. Достаточно сказать, что вероятность смертельного исхода от туберкулеза без специфического лечения составляет около 50 % [Murray S.J. et al., 1990]. Следовательно, количество людей с естественной резистентностью к туберкулезной инфекции за прошедшие столетия, до начала повсеместного применения антибиотиков, несомненно, должно было увеличиться.

Классическим примером влияния естественного отбора на человеческую популяцию является малярия [Allison A.C.,

1954]. Естественная резистентность к малярии проявляется в виде так называемого гетерозиготного супердоминирования, когда в популяции людей наблюдается высокая частота доминантного (протективного) аллеля, сформированная за счет большого числа гетерозиготных носителей. Рецессивный аллель при гомозиготном носительстве в этом случае является летальным. Дополнительными факторами, усиливающими это явление, могут служить, например, пол (мужской или женский) или возраст.

При изучении гена DC-SIGN рецептора CD209, играющего важную роль в процессе формирования дендритными клетками первичного иммунного ответа к *M. tuberculosis*, в его промоторном участке был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм, обладающий либо протективными (-336A), либо предрасполагающими к болезни (-336G) свойствами [Murray C.J. et al., 2006]. Интересно, что в отличие от других рас у азиатской группы в гене DC-SIGN наблюдается аналогичное увеличение протективного -336A аллеля и снижение -336G аллеля [Murray C.J. et al., 2006], что вероятно, говорит о протекании процессов формирования естественной резистентности под воздействием именно генотипа «Пекин», как наиболее значимого фактора отбора, действующего на глобальную человеческую популяцию при современной пандемии туберкулезной инфекции. Авторами данной работы среди больных туберкулезом в Иркутской области была выявлена связь между изменениями частоты данного полиморфизма и мужским полом у носителей генотипа «Пекин» [Ogarkov O et al., 2012].

Хотелось бы отметить, что в России имеет место эпидемия туберкулеза, вызванная большей частью штаммами генотипа «Пекин». Это, в свою очередь, побуждает уделить самое пристальное внимание изучению особенностей распространения указанного генотипа в России и в странах-соседах (республиках бывшего СССР). Не менее важен поиск генетических детерминант естественной резистентности и восприимчивости к туберкулезу и их связи с доминирующими штаммами. Это позволит выявлять носителей чувствительных к туберкулезу аллелей и более эффективно проводить их профилактику и лечение.

2.1. Роль генов человека в эпидемиологии туберкулезной инфекции

В основе любой болезни лежит причина, которая, как правило, «скрыта» в предшествующих возникновению и развитию заболевания событиях. На сегодняшний день разработана концепция множественной причинности, согласно которой риск возникновения и распространения болезни чаще всего связан с влиянием комплекса факторов с различной причинной активностью. То есть одни факторы могут являться непосредственными (конечными) причинами заболевания, другие могут представлять собой череду промежуточных событий [Общая эпидемиология с основами доказательной медицины, 2010].

Возникновение любого инфекционного заболевания невозможно без инфекционного агента – необходимой причины. Необходимые причины, редко, но бывают единичными, например, при бешенстве, когда отсутствие экстренной иммунизации всегда приводит к неизбежной смерти больного. В большинстве же случаев для возникновения и (или) для распространения инфекционной болезни недостаточно простого заражения, и требуется сочетание комплекса достаточных причин, в присутствии которых неизбежно возникает заболевание [Общая эпидемиология с основами доказательной медицины, 2010]. Кроме того, помимо резервуара инфекции, способов заражения и восприимчивости коллектива достаточными причинами могут служить природно-климатические и социальные факторы, обеспечивающие непрерывную взаимосвязь необходимых причин.

Причины (факторы), оказывающие влияние на возникновение и распространение болезней, условно могут быть разделены на три группы: биологические, социальные и природно-климатические. Биологические факторы, в свою очередь, включают в себя как особенности возбудителя инфекции, так и особенности резервуара инфекции (человека), в том числе и его наследственность.

Роль наследственности в процессах восприимчивости или резистентности к инфекции может быть значительно большей, чем это иногда представляется на сегодняшний день. За всю свою многовековую историю человечество подвергалось воздействию мириад сил внешней среды, результатом чего стало формирование адаптационных механизмов

защиты к этим факторам. Несмотря на свой относительно молодой «возраст», с момента «исхода» из Африки (около 100 тысяч лет назад) люди накопили существенные различия между популяциями, разделившись на расы [Shi H. et al., 2011]. Человечество обжило все известные климатические зоны Земли, приспособилось к воздействию высоких доз ультрафиолетовой радиации и жизни в условиях недостатка кислорода (высокогорье). Однако наибольшее влияние на человеческую популяцию оказывали вирусы и бактерии. За долгую человеческую историю было описано огромное количество эпидемий, унесших до десятков миллионов жизней. В качестве примера можно привести эпидемию «испанского» гриппа, унесшего за четыре месяца жизни более 50 млн людей. Анализ человеческого генома показал, что 90 % последовательностей ДНК, не входящих в состав генов, являются остатками древних вирусных инвазий (ретровирусов) [Zwolinska K., 2006].

Таким образом, бактериальные и вирусные инфекции в человеческом обществе являются не просто регуляторами численности населения, а принимают непосредственное участие в процессах эволюции человеческого генома. Влияние неблагоприятных факторов внешней среды в течение длительного времени (множество поколений) приводит к формированию адаптационных механизмов защиты. Аналогичным образом инфекционные болезни, воздействуя многие тысячи лет на человеческую популяцию, являются фактором, формирующим естественную резистентность популяции к воздействующим возбудителям.

Человеческий геном, как и геном любого живущего на Земле организма, является динамичной структурой, в которой происходят случайные изменения (мутации). На молекулярном уровне большинство встречаемых в геноме человека изменений являются результатом случайного закрепления нейтральных мутаций, не подверженных действию естественного отбора. Естественный отбор делает возможным распространение в популяции «важных» для выживания аллелей генов и играет ключевую роль в процессе адаптации популяции к неблагоприятным факторам.

Первой линией обороны макроорганизма от патогенов являются неспецифические реакции организма, отвечающие за раннее распознавание и утилизацию микроорганизмов. Так, взаимодействие генома микобактерии с геномом человека начинается с противостояния системы «нападения» («островка вирулентности» *M. tuberculosis*) и системы «защиты» – генов иммунной защиты_[Stanley S.A. et al., 2003].

В первую очередь к эффекторам этого звена иммунной системы относятся фагоциты: макрофаги и дендритные клетки. Фагоцитирующие клетки экспрессируют ряд клеточных рецепторов, известных как паттерн-распознающие. Главным рецептором присоединения и захвата *M. tuberculosis* дендритными клетками является лектиновый рецептор *CD209* [Tailleux L. et al., 2003]. Обнаруженный в гене *CD209* -336G аллель, по мнению одних учёных, является фактором предрасположенности к туберкулезу в Индии [Alagarasu K. et al., 2009], по мнению других – защищает от инфицирования микобактериями в Африке [Vannberg F.O. et al., 2008],

по мнению третьих – не играет роли в развитии туберкулеза в Китае [Zheng R. et al., 2011].

Кроме гена *CD209* возможную роль в патогенезе туберкулезной инфекции играет целый ряд генов. На сегодняшний день известно более 180 генов-кандидатов, ответственных за восприимчивость к туберкулезной инфекции, и опубликовано более 400 работ по данной тематике [Yu W. et al., 2010]. Однако различные авторы, изучая одни и те же гены, зачастую получают противоположные результаты. Эти так называемые противоречия могут быть объяснены как полиморфизмом кандидатных генов устойчивости к туберкулезу у людей, проживающих на конкретной территории, так и отличием преобладающих в данном регионе генотипов *M. tuberculosis*. В частности, в настоящее время не уделяется должного внимания проблеме взаимодействия генов человека с «эпидемически-значимыми» генотипами возбудителя и поиску возможных эффектов их противостояния. Не исключено, что в основе эпидемичности таких генотипов *M. tuberculosis* лежит их способность вызывать инфекционный процесс, эксплуатируя «бреши» в генах иммунной системы человека. Например, ген *CD209* является рецептором захвата нескольких инфекционных агентов, и такая «универсальность» рецептора, возможно, является одним из «узких» мест в иммунной защите. Существенно усложняет процесс изучения туберкулеза также тот факт, что все представители *M. tuberculosis* из-за особенностей строения их генома и ареала обитания отличаются большим разнообразием клинических и эпидемиологических признаков. В настоящей

главе особое место уделено гену *CD209*, поскольку авторами данной монографии получены многообещающие результаты при одновременном исследовании генетического полиморфизма больных легочным туберкулезом по гену *CD209*, и исследованию изолятов МБТ методом MIRU-VNTR [Ogarkov O. с соавт., 2012].

Изучение генетических основ, предрасположенное к хроническим инфекционным заболеваниям, поможет лучше понять патофизиологию инфекционных заболеваний и даст возможность идентифицировать пациентов группы риска, чтобы усовершенствовать их лечение, так как пациенты группы риска нуждаются в более агрессивной терапии. Идентификация молекулярных факторов, детерминирующих исход инфекции, может помочь найти новые терапевтические возможности для пациентов с хронической инфекцией [Онищенко Г.Г. с соавт., 2008].

2.3. Взаимодействие -336G/A-полиморфного локуса гена *CD209* человека с генотипом «Пекин»

M. tuberculosis

Как явствует из представленного выше материала, при анализе и оценке роли отдельных генов иммунной системы человека в процессах распространения туберкулезной инфекции, помимо изучения характера изменений полиморфных локусов данных генов, следует обращать особое внимание и на особенности распространения эпидемически значи-

мых генотипов *M. tuberculosis* на исследуемой территории. Значимые изменения полиморфных локусов генов иммунной системы человека на территориях с характерным преобладанием тех или иных генотипов *M. tuberculosis* могут быть использованы в качестве маркеров эпидемического неблагополучия данных территорий по туберкулезной инфекции.

В связи с этим можно отметить, что туберкулез идеально подходит в качестве объекта изучения роли факторов наследственности человека, поскольку, несмотря на свою инфекционную природу, он относится к числу так называемых мультифакторных заболеваний, когда инфицирование человека бактериями *M. tuberculosis* (необходимая причина) является недостаточным условием для развития заболевания.

Авторы данной монографии изучали характер распределения однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*) генов иммунной системы человека-336A/G (rs4804803) *CD209* (DC-SIGN), -2518A/G (rs1024611) *CCL2* и +874A/T (rs2430561) в группах здоровых, больных и умерших от туберкулезной инфекции в регионе с высоким уровнем обнаружения генотипа «Пекин» – Иркутской области [Огарков О.Б. с соавт., 2007; Синьков В.В. с соавт., 2009].

Было исследовано 385 человек, проживающих на территории Иркутской области, из которых 208 являлись больными легочным туберкулезом и 177 – здоровыми людьми (контрольная группа) (табл. 2.1).

У 101 случайно выбранного пациента из данной выборки были исследованы штаммы *M. tuberculosis* на полиморфизм MIRU-VNTR повторов с целью определения MIRU-VNTR geno-

типа [Allix-Beguec C. et al., 2008]. Все генотипы *M. tuberculosis* (101 штамм), полученные методом MIRU-VNTR-типирования, были разделены на 55 различных типов, из которых 13 принадлежали генотипу «Пекин», что составило 51 % от общего числа штаммов. Наиболее распространенным и были профили MIT16 (223325153533) и MIT17 (223325173533) [Brudey K. et al., 2006], что согласовывалось с ранее полученными данными [Огарков О.Б. с соавт., 2007].

Таблица 2.1

Основные половозрастные характеристики группы контроля и больных туберкулезом легких

Группа	Количество		Средний возраст
	Мужчины	Женщины	
Больные ТБ легких	129	79	40,3 ± 12,4
Контрольная	127	50	38,9 ± 13,3

Также было исследовано 90 образцов аутопсийного материала (ткань легкого) умерших от туберкулеза людей (71 мужчина и 19 женщин, из которых 43 человека были ВИЧ-позитивны) для определения полиморфизма -336A/G гена *CD209* и MIRU-VNTR генотипирования.

Между группами не было выявлено статистически значимых различий по возрасту (критерий Манна – Уитни). Распределение генотипов во всех выборках соответствовало ожидаемому (закон Харди – Вайнберга). Среди аутопсийных

образцов генотип «Пекин» был обнаружен в 62 (68,9 %) случаях, различий в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных обнаружено не было. Однако генотип «Пекин» значимо чаще выявлялся в аутопсийном материале по сравнению с его распространением в случайной выборке штаммов от ВИЧ-негативных больных туберкулезом ($\chi^2=5,99$; $p<0,01$).

В представленных данных не было выявлено значимых различий между группой больных легочным туберкулезом и контрольной группой для всех изученных полиморфных участков генов. Дальнейший анализ показал, что у мужчин, пораженных штаммами генотипа «Пекин», наблюдалось статистически значимое снижение частоты -336G аллеля ($\chi^2=4,5$; $p < 0,05$) и генотипа -336A/G по ($\chi^2=5,8$, $p < 0,05$) по сравнению с мужчинами, инфицированными другими генотипами. Подсчет отношения шансов (ОШ) случайности данного события (ОШ=4,3; $p<0,05$; 95 %-й ДИ 1,4–13,5) свидетельствует о взаимосвязи между распространением G-аллеля у больного легочным туберкулезом и риском инфицирования генотипом «Пекин» (табл. 2.2).

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса -336A/G гена *CD209* в группе умерших показал, что G-аллель ($\chi^2=5,6$; $p<0,05$) и A/G-генотип статистически значимо ($\chi^2=7,2$; $p<0,05$) преобладали в группе мужчин, инфицированных генотипом «Пекин» (табл. 2.3).

Таблица 2.2

Распределение частот аллелей и генотипов -336A/G полиморфизма (rs4804803) гена *CD209* в группе больных туберкулезом легких (мужчины)

Полиморфизм	Больные туберкулезом легких		χ^2
	«Пекин» (+)	«Пекин» (-)	
A	57 (0,86)	68 (0,77)	4,5 (p<0,05)
G	7 (0,14)	22 (0,23)	
A/A	26 (0,81)	24 (0,53)	5,8 (p<0,05)
A/G	5 (0,16)	20 (0,44)	
G/G	1 (0,03)	1 (0,07)	

Таблица 2.3

Распределение частот аллелей и генотипов -336A/G полиморфизма (rs4804803) гена *CD209* в группе умерших от туберкулезной инфекции (мужчины)

Полиморфизм	Больные туберкулезом легких		χ^2
	«Пекин» (+)	«Пекин» (-)	
A	67 (0,71)	41 (0,89)	5,6 (p<0,05)
G	27 (0,29)	5 (0,1)	
A/A	21 (0,45)	18 (0,78)	7,2 (p<0,05)
A/G	25 (0,53)	5 (0,22)	
G/G	1 (0,02)	0 (0,00)	

Полученные данные говорят о том, что у мужчин присутствие -336G аллеля снижает риск инфицирования генотипом «Пекин» в четыре раза, однако в случае развития инфекции риск летального исхода увеличивается в шесть раз. Все это свидетельствует о том, что несмотря на мультифакторность туберкулеза, как причины болезни, изучение отдельных генетических признаков как возбудителя, так и хозяина способствует пониманию причин распространения туберкулезной инфекции на территории России и в мире.

Глава 3

СЦЕНАРИЙ «ЗАНОСА» И УКОРЕНЕНИЯ ГЕНОТИПА «ПЕКИН» НА ТЕРРИТОРИИ ПОСТСОВЕТСКОГО ПРОСТРАНСТВА (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА)

Первичный анализ информации, основанный на изучении публикаций о распространенности различных генотипов *M. tuberculosis* на отдельных административных территориях евроазиатского континента, выявил весьма любопытную особенность. Превалирующее распределение указанного семейства имеет место лишь для Юго-Восточной Азии (более 70 %) и всех стран, входящих ранее в СССР (около 50 %). В остальных странах указанный генотип или отсутствует, или встречается на значительно более низком уровне и не превышает 10 % в структуре всех генотипов для конкретной территории (см. гл. 2).

Не является исключением и Российская Федерация, где был осуществлен значительный объем работы по изучению распространения генотипов *M. tuberculosis* в различных регионах страны. Полученные результаты показали, что на территории России из всех генотипов *M. tuberculosis* доминирующее положение (около 50 %) занимает генотип «Пекин» – основной источник туберкулеза в Юго-Восточной Азии [Балабанова Я.М. с соавт., 2006; Баранов А.А. с соавт., 2007; Нарвская О.В. с соавт., 2002; Огарков О.Б. с соавт., 2007; Cox H.S. et al., 2005; Jia Z.-w. et al., 2007; Mokrousov I. et al., 2009; Pfyffer G.E. et al., 2001]. География распределения генотипа на всей территории Российской Федерации одинакова для

всех регионов этой обширной страны: Европейская часть, Урал и Сибирь [Балабанова Я. М. с соавт., 2006; Баранов А.А. с соавт., 2007; Нарвская О. В. с соавт., 2002; Огарков О.Б. с соавт., 2007; Cox H.S. et al., 2005; Jia Z.-w. et al., 2007; Mokrousov I. et al., 2009]. Обращает на себя внимание тот факт, что в соседних с Россией странах постсоветского пространства (Украина, Казахстан, Узбекистан, Туркменистан, Киргизия, Казахстан, Азербайджан, Латвия, Эстония) доля выявления генотипа «Пекин» была аналогична российским показателям [Балабанова Я.М. с соавт., 2006; Баранов А.А. с соавт., 2007; Дымова М.А. с соавт., 2011; Нарвская О.В. с соавт., 2002; Огарков О.Б. с соавт., 2007; Cox H. S. et al., 2005; Jia Z.-w. et al., 2007; Mokrousov I. et al., 2009], тогда как в некоторых европейских странах, находящихся в непосредственной близости с Россией (Финляндия, Польша), она не превышала 10 % [Jagielski T. et al., 2010; Puustinen K. et al., 2003; Toungousova O.S. et al., 2002; Valcheva V. et al., 2008].

Такое характерное распространение генотипа «Пекин» в Европе, удивительным образом совпадающее с границами Советского Союза, привело авторов монографии к выводу о том, что именно это политическое образование и явилось главным условием распространения генетического семейства *M. tuberculosis* на обширной территории России и других стран постсоветского пространства.

Установление примерных сроков заноса генотипа «Пекин» на ту или иную территорию имеет важнейшее эпидемиологическое значение, поскольку до сегодняшнего време-

ни считалось, что интродукция генотипа «Пекин» на территорию России была осуществлена в XII-XIII вв. с войсками Чингисхана [Mokrousov I. et al., 2005]. Следовательно, изменение этих сроков, со средних веков к началу-середине XX в., всецело изменит оценку его влияния на процессы эпидемии туберкулеза в России.

По мнению авторов данной книги возможным сценарием заноса и укоренения штаммов пекинского семейства *M. tuberculosis* в СССР могли быть миграционные процессы из Китая в СССР, имевшие место в первой половине XX века [Синьков В.В. с соавт., 2010]. Конечно, данное предположение родилось не на пустом месте. Здесь уместно вспомнить, что миграция людей является основным фактором распространения туберкулезной инфекции в мире [Hershberg R. et al., 2008]. С древних времен и до наших дней она представляет собой главную движущую силу перемещения генотипов *M. tuberculosis* на большие расстояния. Так, благодаря миграции генотипы, принадлежащие к LAM-семейству, были завезены в Новый Свет испанскими и португальскими конкистадорами и распространились по всей Южной Америке [Jaeger L.H. et al., 2012]. Мигранты завезли генотип «Пекин» на Канарские острова [Cambrero J.A. et al., 2001], стали источником эпидемии туберкулеза в Новой Зеландии [Das D. et al., 2006], Австралии [Heath T.C. et al., 1998] и острове Род-Айленд [Vanhomwegen J. et al., 2011].

Процессы миграции являются главным механизмом формирования, повсеместно наблюдаемого сегодня разнообразия генотипов между различными территориями, в том

числе внутри одной страны [Guo Y.-L. et al., 2011; Vanhomwegen J. et al., 2011]. В Китае, где частота выявления генотипа «Пекин» среди больных туберкулезом составляет более 70 % [Dong H. et al., 2010], в отдельных провинциях (Шаньдонг, Шанхай и Сычуань) некоторые генотипы, не относящиеся к пекинскому семейству, встречаются заметно чаще, чем в целом по всей стране [Li X. et al., 2011].

В регионах с высоким уровнем жизни и низкой заболеваемостью местного населения туберкулезом высокая частота регистрации случаев этой инфекции наблюдается в первую очередь у иммигрантов [Brown T. et al., 2010; Cain K. P. et al., 2008]. Переселяясь на новые места проживания, люди распространяют на эти территории генотип МБТ, специфичный предыдущему их месту жительства [Brown T. et al., 2010; Dou H.-Y. et al., 2008].

Распространение инфекции среди генетически восприимчивой группы людей увеличивает число инфицированных в два раза при условии, что их доля изначально не превышала трети населения [Jia Z.-W. et al., 2007]. В конечном итоге эпидемически успешный генотип МБТ в чувствительной популяции будет накапливаться, расширяя свой ареал циркуляции, и, тем самым, формировать заметный кластер инфекции [Colijn C. et al., 2007].

Понятно, что в современное время миграционные потоки усиливаются, и начавшиеся процессы глобализации совместно с развитием пассажирских транспортных сетей становятся основными механизмами распространения туберкулеза на земном шаре.

Предположение основано на том, что распространение пекинского семейства штаммов в Советском Союзе и процессы экспансии Российской империи на Дальний Восток (конец XIX – начало XX вв.) являются связанными между собой. Исторический сценарий этого процесса может быть представлен следующим образом.

Начиная с середины 1850-х годов, Крымская война обозначила пределы территориальной экспансии Российской империи в Европе, а к 1890 году, после ее выхода на границы Афганистана и Персии, был исчерпан потенциал экспансии и в Средней Азии. Дальнейшее продвижение в указанных направлениях было чревато прямым конфликтом с Британской империей. В связи с этим внимание России переключилось на Дальний Восток. В этом регионе Китай, ослабленный сокрушительными поражениями в опиумных войнах и восстанием тайпинов, больше не мог удерживать северовосточные земли, которые ранее (в XVII в.), до Нерчинского договора, уже принадлежали России. Айгунский договор, подписанный с Китаем в 1858 году, зафиксировал передачу России современного Приморского края, на территории которого уже в 1860 году был заложен Владивосток [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=40841595>].

Укрепление российских позиций на Дальнем Востоке было продиктовано малочисленностью российского населения и отдаленностью от населенных частей империи. Так, батальон, направленный в Забайкалье из Европейской России походным порядком, мог подойти на помощь только через 18 месяцев. С целью сократить время пути до 2–3 не-

дель в мае 1891 года было начато строительство Транссибирской магистрали - железнодорожного пути между Челябинском и Владивостоком длиной около семи тысяч километров, призванной соединить Европейскую часть России и Дальний Восток. Российское правительство было крайне заинтересовано в сельскохозяйственной колонизации Приморья и, как следствие, в обеспечении беспрепятственной торговли через незамерзающие порты Желтого моря, в частности Порт-Артур.

Строительство железной дороги началось одновременно из Владивостока и Челябинска, велось на государственные средства и продемонстрировало невиданные для того времени темпы строительства: за 10 лет было проложено 7,5 тыс. км железнодорожной магистрали. С восточной стороны Транссиб был доведен от Владивостока до Хабаровска, где строительные работы затормозились необходимостью возведения огромного моста через Амур. С западной стороны железнодорожные пути были доведены до Забайкалья.

При начале работ над прокладкой Транссиба рассматривались два варианта ее прохождения из Забайкалья на Восток. По первому варианту магистраль должна была пройти вдоль берега Амура и российско-китайской границы до Хабаровска, а по второму – через Маньчжурию к Тихому океану. Второй вариант рассматривался еще во время проектирования Транссибирской железной дороги, когда обсуждалась возможность ее прокладки от Иркутска через Кяхту в Монголию и далее через Китай в российское Приморье.

Сторонником маньчжурского варианта был министр финансов С. Ю. Витте, считавший, что железная дорога будет содействовать мирному завоеванию Маньчжурии. В пользу маньчжурского варианта сыграло и усиление на Дальнем Востоке активности Японии, угрожавшее интересам Российской империи в Китае. Кроме того, маньчжурский вариант давал возможность выхода России на новые рынки сбыта в Азиатско-Тихоокеанском регионе. В конечном итоге победила концепция министра финансов о сооружении железнодорожной магистрали, получившей название Китайско-Восточная железная дорога (КВЖД) (рис. 3.1), через территорию Маньчжурии [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=40640010>]. Уже в 1903 году КВЖД была введена в эксплуатацию, обслуживалась российскими подданными и принадлежала России. Ее строительство сыграло важную роль в процессах экономического развития Маньчжурии. Через несколько лет такие города, как Харбин, Порт-Артур по своему экономическому развитию уже обогнали города Приморья, а за семь лет население Маньчжурии увеличилось в два раза (с 8 до 15 млн человек) [Сорокина Т., 1998].

Русская диаспора на территории КВЖД и в ее административном центре Харбине представляла собой организованное сообщество, своеобразное государство в государстве, в котором действовали российские законы, работали образовательные, научные, медицинские и прочие учреждения. Это был своего рода уголок многонациональной России [Василенко Н., 2005]. Исходя из вышеизложенного, можно уверенно предполагать, что многолетнее проживание много-

численной российской диаспоры в очаге генотипа «Пекин» не могло не повлечь за собой инфицирование россиян штаммами данного семейства.



Рис. 3.1. Карта Китайско-Восточной железной дороги

В начале 20-х годов прошлого века в период войны между Китаем и Японией политическая ситуация в данном регионе заметно осложнилась. В связи с оккупацией Маньчжурии японскими войсками в 1931 году Советский Союз

потерял контроль над железной дорогой и в в 1934 году состоялась официальная ее продажа Китаю. Передача КВЖД китайской стороне инициировала отток бывших российских подданных, занятых на обслуживании железной дороги, в СССР. Только с апреля по август 1935 года из Китая выехало около 20 тысяч бывших сотрудников КВЖД и членов их семей [Аблажей Н.Н., 2008].

В это же время в стране набирала обороты волна «Большого террора». К концу 1937 года все бывшие служащие КВЖД и члены их семей были объявлены «японскими шпионами» и подверглись массовым арестам и репрессиям. Кроме того, в 1945 году более 10 тыс. человек были арестованы в Харбине после капитуляции Японии и депортированы в СССР [Аблажей Н.Н., 2008]. Всего за период с 1940 по 1950 годы большинство добровольно или принудительно репатриированных русских из Маньчжурии и Китая были приговорены к различным срокам исправительно-трудовых лагерей или расстреляны [Аблажей Н.Н., 2008].

Можно предположить, что репатрианты из Китая (работники КВЖД, жители Харбина и других пограничных городов), помещенные в систему исправительно-трудовых лагерей СССР, могли быть основными источниками заноса генотипа «Пекин» в пенитенциарную систему СССР. Не исключено, что определенный вклад в распространение туберкулеза могли внести и японские военнопленные (более 460 тысяч), помещённые после поражения Квантунской армии в 1946 г. в исправительно-трудовые лагеря СССР. По данным архивов НКВД за восемь лет число лагерей ГУЛАГа в СССР увеличи-

лось с 11 (1932 год) до 53 (1940 год) включая более 600 филиалов, разбросанных на десятки и тысячи километров друг от друга. На начало 1941 года в них содержалось около 1,5 млн. человек. Следует отметить, что это была огромная, разветвленная система, имевшая свои учреждения во всех без исключения регионах и республиках СССР (рис. 3.2) [Земцов В.И., 1998].



Рис. 3.2. Интегральная карта лагерей системы ГУЛАГ, существовавших с 1923 по 1961 годы (данные правозащитного общества «Мемориал») [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=41006350>]

Этап распространения генотипа «Пекин» в гражданском обществе, вероятнее всего, начался в 1950-е годы прошлого века, совпав с накоплением значительной массы больных в лагерях и послаблением тоталитарного режима, что дало возможность сотням тысяч заключенных вернуться к нормальной жизни. Например, только в 1953 году на свободу было выпущено около 1,2 млн человек. Кроме этого, за период с 1954 по 1960 годы в Советский Союз из Маньчжурии и Синьцзяна на освоение целины приехали более 250 тыс. русских, украинцев, казахов, киргизов, уйгур, узбеков, татар [Аблажей Н. Н., 2004]. Не исключено, что они тоже могли послужить дополнительным источником «завоза» генотипа «Пекин» в Россию.

Таким образом, можно предположить, что первичным массовым источником распространения пекинского семейства *МБТ* в СССР могли быть сотрудники КВЖД, члены их семей и другие репатрианты из Китая, а основным проводником для селективной диссеминации именно этой генетической группы *M. tuberculosis* была и остается пенитенциарная система страны.

Вероятный процесс «заноса» пекинского семейства *МБТ* в СССР можно разделить на несколько условных этапов: а) первичное накопления инфекции среди русскоязычного населения в эндемичном для данного генотипа регионе (Китай); б) вторичное накопление штаммов в рамках пенитенциарной системы СССР (ГУЛАГ); в) дальнейшее широкое распространение и укоренение генотипа «Пекин» *МБТ* в

гражданском обществе (с 50-х годов прошлого века до сегодняшних дней).

Представленный сценарий развития эпидемии применительно к рассматриваемому генотипу *МБТ* хорошо укладывается в основные положения теории саморегуляции паразитарных систем В.Д. Белякова и объясняет переход этиологического агента *M. tuberculosis* (в данном случае его пекинского генотипа) из фазы резервации в фазу эпидемического распространения. Понятно, что этому процессу в немалой степени способствуют и другие факторы: перемена места жительства, климата, рациона питания и в целом образа жизни. Понимание механизмов возможного формирования эпидемии туберкулеза, связанной с экспансией штаммов пекинского генотипа, дает возможность по-новому осмыслить и охарактеризовать неравнозначную и уникальную эпидемическую ситуацию в России и странах Европы, сложившуюся за последние десятилетия [Синьков В.В. с соавт., 2010].

Глава 4

РЕКОНСТРУКЦИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНОТИПА «ПЕКИН» *M. tuberculosis* НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ И ЕВРО-АЗИАТСКОМ КОНТИНЕНТЕ

В период образования СССР и охлаждения политических отношений с Китаем остались не у дел десятки тысяч русскоязычных жителей Китая, занятых на строительстве и обслуживании КВЖД. Их возвращение на Родину совпало по времени с периодом массовых репрессий в СССР. Помещенные в систему исправительно-трудовых лагерей, они явились источником «заноса» и широкого распространения туберкулезных штаммов пекинского семейства *МБТ* вначале среди заключенных ГУЛАГа, а затем – по всей территории СССР.

Предложенная концепция была основана на исторических фактах и традиционном (описательном) эпидемиологическом анализе, но не была подкреплена доказательной базой. Понятно, что для решения этого вопроса требуется проведение исследований, направленных на установление общих закономерностей движения туберкулезной инфекции (с учетом доминирующих в них генотипов *МБТ*) в России и соседних странах, а также обнаружение факторов, участвующих в формировании имеющего место феномена непропорционального распределения генотипа «Пекин» на обширной территории Евро-Азиатского континента (восточноевропейские и азиатские страны).

При рассмотрении данной проблемы авторами было использовано несколько методов, в основу которых положен сравнительный эпидемиологический анализ распределения различных генотипов *M. tuberculosis* в 14 странах Евро-Азиатского континента. Из открытой базы данных SIT-VIT(SpoIDB4) [Brudey K. et al., 2006] были получены использованные в работе генотипы (сполиготипы). Всего изучено 5 573 изолятов; 2 042 уникальных генотипа *M. tuberculosis*, выделенных на территориях 14 стран Евро-Азиатского континента: Россия, Латвия, Эстония, Грузия, Азербайджан, Армения, Финляндия, Польша, Турция, Болгария, Португалия, Италия, Япония, Вьетнам. Информация о каждом сполиготипе была представлена в виде числовой последовательности (43 цифры), где наличие делеции обозначалось 0, а ее отсутствие – 1. Все сполиготипы были сохранены в rsf формате для анализа в программе SpolTools [Tang C. et al., 2008]. На основе сполиготипов SpolTools вычислена консенсусная сеть связанных между собой сполиготипов – сполигодерево [Tang C. et al., 2008]. Величина каждого узла (размер кластера) в консенсусной сети соответствует числу изолятов, имеющих идентичный сполигопрофиль. Для контроля правильности выбора эпидемически значимых генотипов использовались алгоритмы проверки данных на отсутствие ложноположительных связей при множественном сравнении данных (правило Бонферрони) при помощи программы DESTUS (Detecting Emerging Strains of Tuberculosis Using Spoligotypes) [Tanaka M.M. et al., 2006]. Рассчитывалась вероятность (значение – p) принятия ошибочной гипотезы (ошибки I рода) – FDR. Эпидемически значи-

мыми считались генотипы, которые демонстрировали значения $p < 0,001$ в последовательном анализе всеми используемыми программой алгоритмами (Benjamini-Hochberg, Storey, Dunn-Sidak). Принадлежность эпидемически значимых генотипов к известным семействам *M. tuberculosis* определялась при помощи базы сполиготипов SITVIT(SpoIDB4) [Brudey K. et al., 2006].

Базисным направлением в указанном анализе является метод молекулярного моделирования эволюционных событий, основанный, прежде всего, на сопоставлении хронологического и пространственного распределения на изучаемых территориях доминирующих эпидемически значимых генотипов *МБТ*. Остальные методы (анализ социальных сетей и методы интеллектуальной добычи данных) имеют дополнительный (вспомогательный) эпидемиолого-статистический характер и служат для углубленной оценки новых данных. В указанной последовательности методов рассмотрим дальнейший материал.

Для лучшего понимания исторической и эпидемиологической логики выбора стран необходимо вновь вернуться в относительно недалекое прошлое России. Известно, что Российская империя свыше трех веков являлась ключевым игроком в геополитических процессах Европы и присоединила в свой состав ряд приграничных территорий и государств. Так, после трехвекового (XVII-XIX вв.) противостояния на севере Европы со Швецией к Российской империи была присоединена Финляндия [Осмо Ю., 2009]. В центральной Европе спор с Польшей и Литвой закончился тем, что в состав России вошли зна-

чительная часть Польши – царство Польское [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=40100999>], Латвия [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283>], Литва [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39524973>] и Эстония [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283>]. На юге Европы после многочисленных русско-турецких войн с главным соперником в этом регионе – Османской империей – Российская империя пополнилась Арменией [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39466221>], Азербайджаном [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39582179>] и Грузией [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=40079843>]. Таким образом, на рубеже XIX–XX вв. Российская империя включала Финляндию, Армению, Азербайджан, три прибалтийских государства и значительную часть Польши в виде царства Польского со столицей государства – Варшавой [Боханов А.Н. с соавт., 2001].

Октябрьская революция послужила причиной существенных изменений в геополитической обстановке на территории бывшей Российской империи. Так, ранее аннексированные территории Финляндии, Латвии, Литвы и Эстонии были возвращены указанным государствам, а царство Польское с Варшавой вошло в состав Польши [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=40100999>]. Закавказские страны также провозгласили свою независимость, образовав Грузинскую Демократическую Республику, Республику Армения и Азербайджанскую Демократическую Республику [<http://ru.wikipedia.org/?oldid=39582179>]. Однако укрепление советской власти в 20-х годах прошлого века послужило началом периода повторной военной аннексии территорий, ранее принадлежавших Российской

империи. За период с 1920 по 1922 годы Грузия, Армения и Азербайджан были объединены в единую Закавказскую Советскую Федеративную Социалистическую Республику (ЗСФСР) и вошли в состав СССР. Несколько позднее, в 1940–1941 годах к ним присоединились Латвия, Литва и Эстония [[http://ru.wikipedia.org/?oldid = 39510283](http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283); [http://ru.wikipedia.org/?oldid = 39524973](http://ru.wikipedia.org/?oldid=39524973); [http://ru.wikipedia.org/?oldid = 39510283](http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283)].

Исходя из историко-географической и политической общности рассмотренных выше государств, все они (Россия, Азербайджан, Армения Грузия, Латвия, Эстония) были объединены в **основную группу** исследуемых стран.

Противопоставление распределения генотипов *МБТ* из стран постсоветского пространства, которые в своей истории являлись частью России как до, так и после Октябрьской революции, было осуществлено с территориями Финляндии и Польши, которые сохранили свою независимость от Советского Союза и остались самостоятельными государствами. Поэтому территории этих двух стран были отнесены авторами данной монографии к **контрольной группе** исследуемых стран.

В связи с тем, что количество представленных для отдельных стран генотипов в базе данных SITVIT (SpolDB4) в ряде случаев ограничено (в частности, это имеет место для Грузии, Армении, Азербайджана, Эстонии и Латвии), было решено объединить территории Латвии и Эстонии в так называемую «прибалтийскую» группу. Территории Грузии, Азербайджана и Армении были объединены в «закавказ-

скую» группу, что не противоречило хронологии исторических связей этих стран с Россией.

Страны, входившие в состав Османской империи (Турция, Болгария), – главного стратегического и геополитического противника России в районе Черного моря и в Кавказском регионе – были выделены в **группу сравнения**. Следует отметить, что включение Турции и Болгарии в данное исследование было неслучайным, поскольку помимо того, что они географически близки к России, их история в рамках Османской империи тесно связана с рассветом государства татаро-монголов. Следовательно, данные страны фактически являются дополнительной контрольной группой, включение которой в представленное исследование должно усилить значимость полученных результатов.

Страны, не имевшие тесных исторических и географических связей с Россией, были объединены в **контрастную группу**. Это европейские страны с незначительным (<10 %) распространением генотипа «Пекин» (Португалия и Италия) [David S. et al., 2007; Lari N. et al., 2007], а также страны, для которых данное семейство штаммов является эндемичным и имеет выраженный доминантный характер – Япония и Вьетнам [Anh D.D. et al., 2000; Iwamoto T., 2009].

Распределение всех исследуемых стран по выделенным группам представлено в табл. 4.1. Основной идеей такого распределения работы являлось обоснование выдвинутой эпидемиологической гипотезы, объясняющей высокий уровень обнаружения генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* на тер-

ритории России и ряда восточноевропейских стран, входивших ранее в единое политическое пространство (СССР).

Таблица 4.1

Список стран, количество штаммов и сполиготипов,
использованных в исследовании

Страна	Число штаммов	Количество сполиготипов
	Основная группа	
Россия	1077	171
Азербайджан	71	12
Армения	118	26
Грузия	271	68
Латвия	140	28
Эстония	119	31
	Контрольная группа	
Польша	306	87
Финляндия	374	135
	Группа сравнения	
Болгария	201	37
Турция	977	87
	Контрастная группа	
Италия	539	196
Португалия	358	97
Вьетнам	783	127
Япония	239	34
Всего	5573	2042

Ожидалось, что в соответствии с представленным ранее сценарием «завоза» генотипа «Пекин» в Россию войсками Чингисхана данный генотип будет распространен относительно равномерно на территориях всех государств, входивших в состав бывшей Российской империи. В то же время его отсутствие на территории контрольных стран (Финляндия, Польша) можно будет расценивать как доказательство в пользу сценария «заноса» генотипа «Пекин» в Россию в первой половине XX века.

Одной из сложностей поиска доказательств для решения поставленной задачи является то, что отдаленность предполагаемых периодов времени от сегодняшних дней на сотни лет не позволяет использовать генотипирование штаммов микобактерий, выделенных от больных людей, в качестве основного метода исследования. Следовательно, не представляется возможным проведение эпидемиологического анализа путем сравнения особенностей распространения тех или иных генотипов *M. tuberculosis* на отдельных территориях с заболеваемостью или смертностью людей.

Наиболее перспективным, в данном случае, видится применение эпидемиологического метода, направленного на обнаружение в изучаемых регионах **эпидемически-значимых генотипов**, то есть тех из них, что значимо чаще встречаются в популяции больных туберкулезом на конкретных территориях. Именно их сравнение позволяет очертить границы эпидемии и оценить влияние географической близости границ на распространение указанных штаммов, то есть установить, является распространение того или иного

эпидемически-значимого генотипа ограниченными границами государства процессом или частью существенно большего явления, охватывающего территории нескольких стран либо целого континента.

Визуальное представление возможных историй трансмиссивных или мутационных событий в конкретном наборе генотипов выражается через построение спוליгодеревьев (англ. Spoligoforest) [Tang C. et al., 2008]. Внешний вид спוליгодерева представляет собой сеть взаимосвязанных между собой узлов, размер которых соответствует числу изолятов (размеру кластера), а линии, соединяющие узлы (ребра), отражают характер эволюционных взаимосвязей между сполитотипами. Стрелками указано направление эволюционных процессов от предков к потомкам (рис. 4.1–рис. 4.11).

Большой размер узла и наличие множества потомков, в виде исходящих ребер и узлов говорит о том, что такой генотип мог накапливаться в популяции людей в течение длительного периода времени и, следовательно, его можно считать более «древним» по отношению к другим генотипам [Tang C. et al., 2008]. Такой узел является «эволюционным отпечатком» более ранних эпидемий, в которых данный генотип являлся основным. О возрасте генотипа можно судить также и по его положению на спוליгодереве: чем ближе к центру находится генотип, тем он «древнее».

Недавно образовавшиеся эпидемически-значимые варианты сполитотипов, как и «древние» штаммы, характеризуются большим размером кластера, но в отличие от них имеют минимальное число потомков и, как правило, распо-

лагаются на окраине спוליгодерева [Tang C. et al., 2008]. Этот вариант сполиготипов способен распространяться в популяции людей быстрее естественного процесса накопления мутаций.

Итак, в группе основных стран, а именно России (рис. 4.1), Прибалтики (см. рис. 4.2) и Закавказья (см. рис. 4.3) генотип «Пекин» (**ST1**) представлен в виде изолированного узла большого размера, расположенного на периферии споллигодерева и с незначительным числом потомков. Все это дает основание отнести его к эпидемически значимым генотипам.

Наличие большого количества эпидемических генотипов в России, по всей видимости, является «отголоском» нескольких эпидемий, вызванных различными (завозными) генотипами возбудителя в разные периоды истории страны. Анализ споллиготипов из группы основных стран при помощи программы DESTUS [Tanaka M. M. et al., 2006] показал, что генотип «Пекин» является эпидемически – значимым, занимая при этом 1-й ранг по силе своего влияния для всех представителей данной группы. Для России характерно значительно более высокое разнообразие эпидемических генотипов по сравнению со всеми другими рассматриваемыми странами, что может быть связано с обширной территорией страны и этническим разнообразием проживающего на этой территории населения (табл. 4.2).

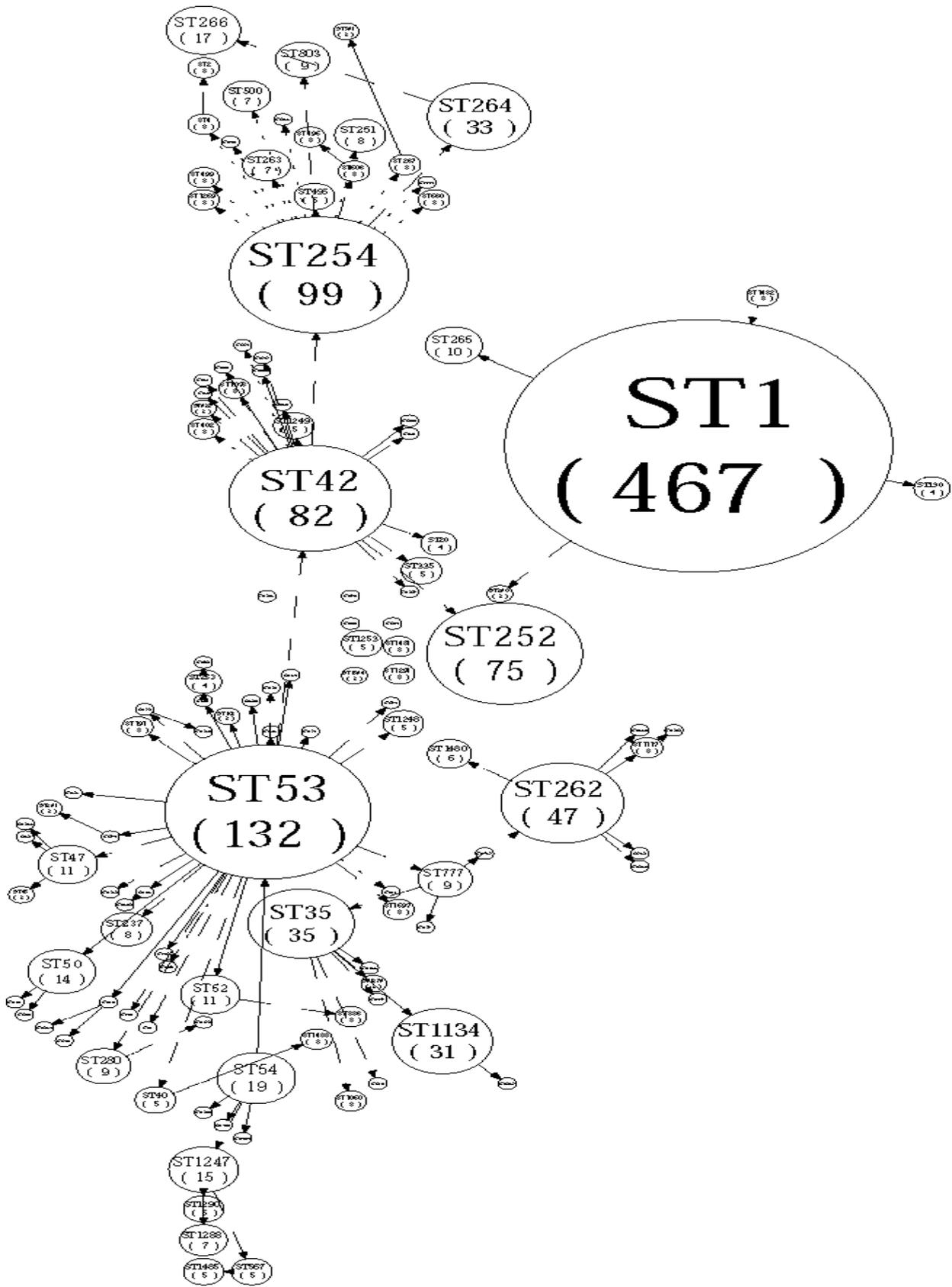


Рис. 4.1. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Российской Федерации

Таблица 4.2

Эпидемически значимые генотипы в исследуемых странах (Россия, Эстония, Латвия, Грузия, Армения, Азербайджан), контрольных странах (Финляндия, Польша), контрастных странах (Португалия, Италия, Япония, Вьетнам) и странах сравнения (Болгария, Турция)

Сполиготип	Страна	Семейство
ST1	Россия	Beijing
ST53		T1
ST252		LAM9
ST42		LAM9
ST1	Прибалтика	Beijing
ST42		LAM9
ST1	Закавказье	Beijing
ST53	Финляндия	T1
ST53	Польша	T1
ST50		H3
ST53	Италия	T1
ST50		H3
ST20	Португалия	LAM1
ST42		LAM9
ST41	Турция	LAM7
ST53	Болгария	ST53
ST1	Япония	Beijing
ST1	Вьетнам	Beijing
ST139		EA14 VNM

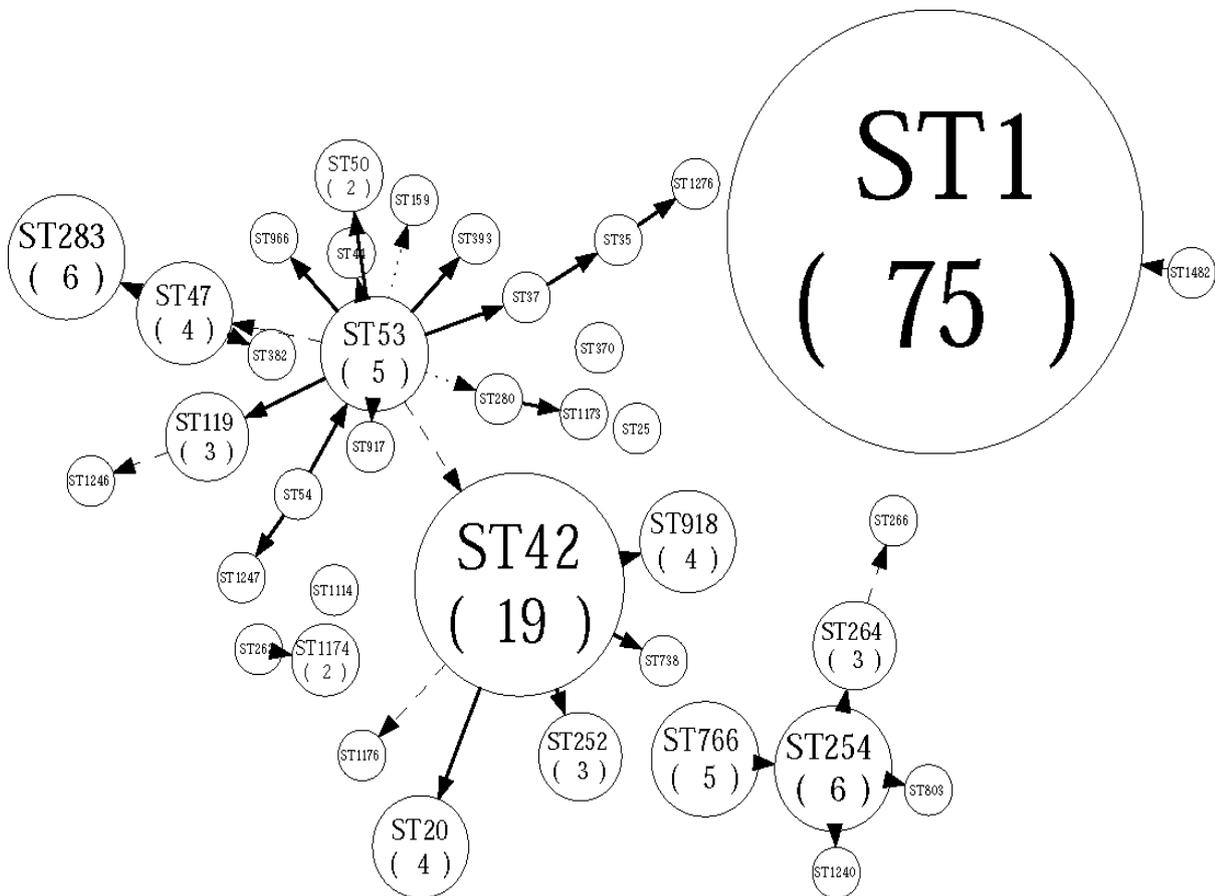


Рис. 4.2. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Прибалтики (Латвия, Эстония)

Для контрольных стран, к которым были отнесены Финляндия (см. рис. 4.4) и Польша (см. рис. 4.5), спектр эпидемических генотипов был представлен в основном штаммами семейств *T* и *Haarlem* при фактическом отсутствии генотипа «Пекин».

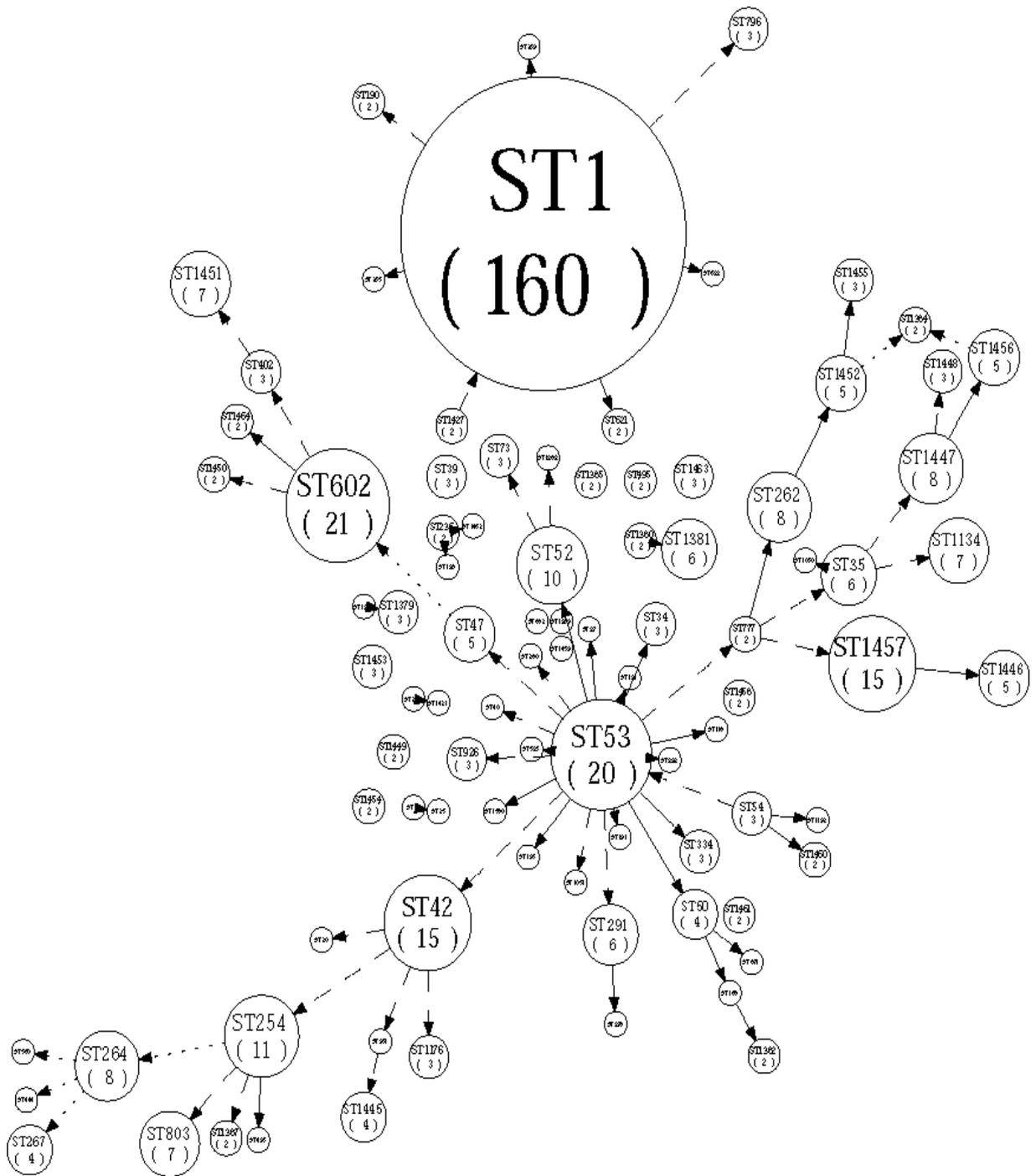


Рис. 4.3. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Закавказья (Грузия, Армения, Азербайджан)

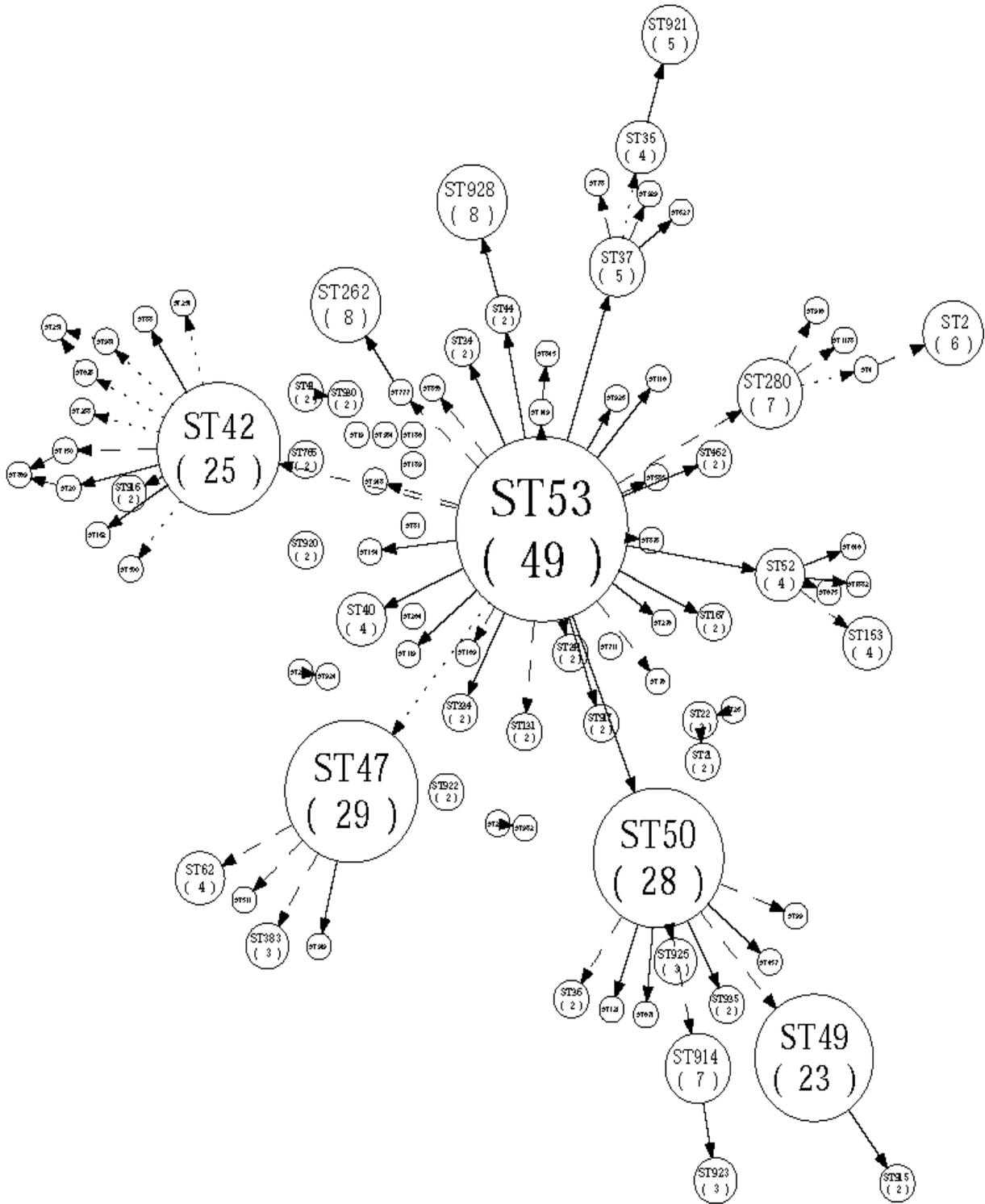


Рис. 4.4. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Финляндии

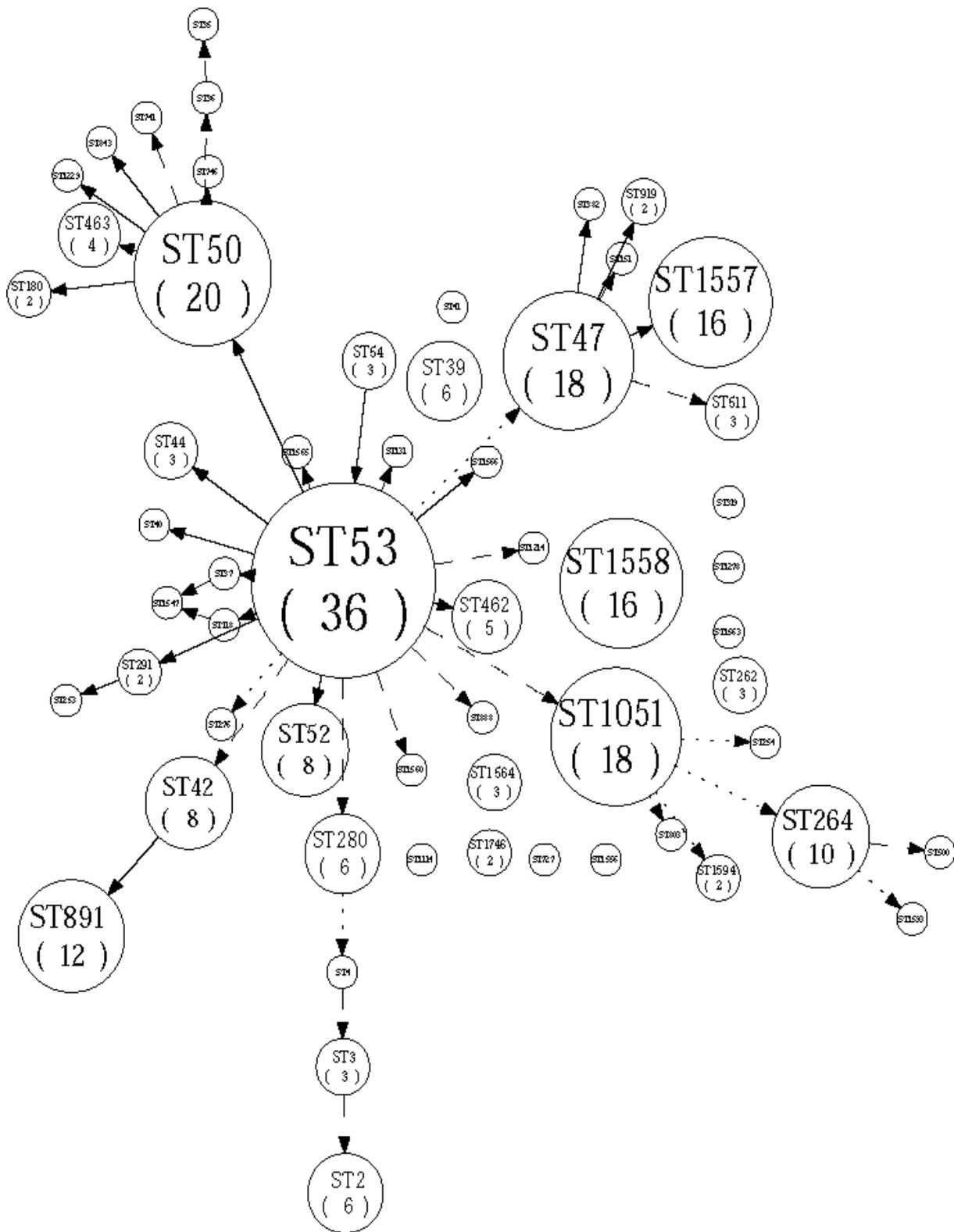


Рис. 4.5. Сеть споліготипів, виділенних на території Польщі

Аналогичная картина имеет место и для стран контрастной группы. В Италии (см. рис. 4.6) и Португалии (см. рис. 4.7). Как и ожидалось, у больных туберкулезом людей ST1 сполиготип («Пекин») не является эпидемически значимым (см. табл. 4.2).

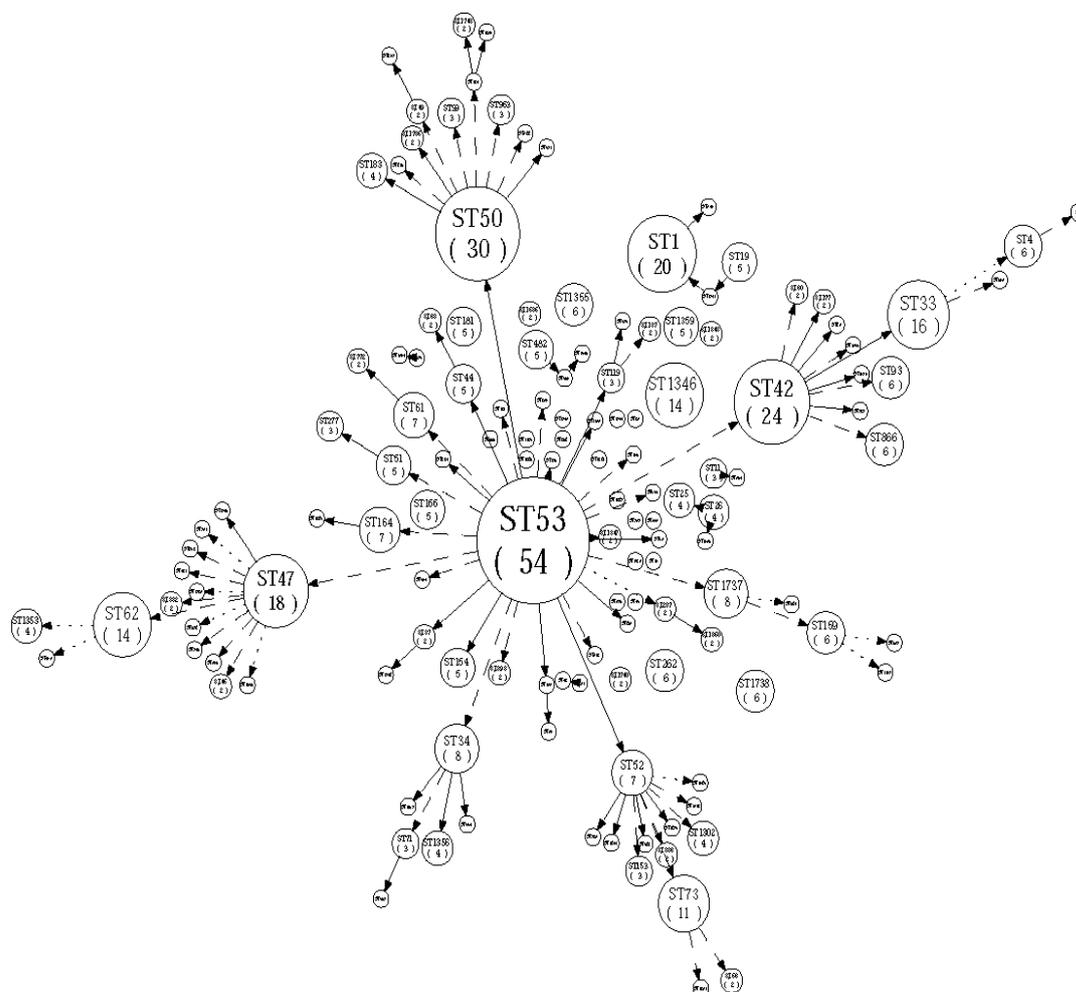


Рис. 4.6. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Италии

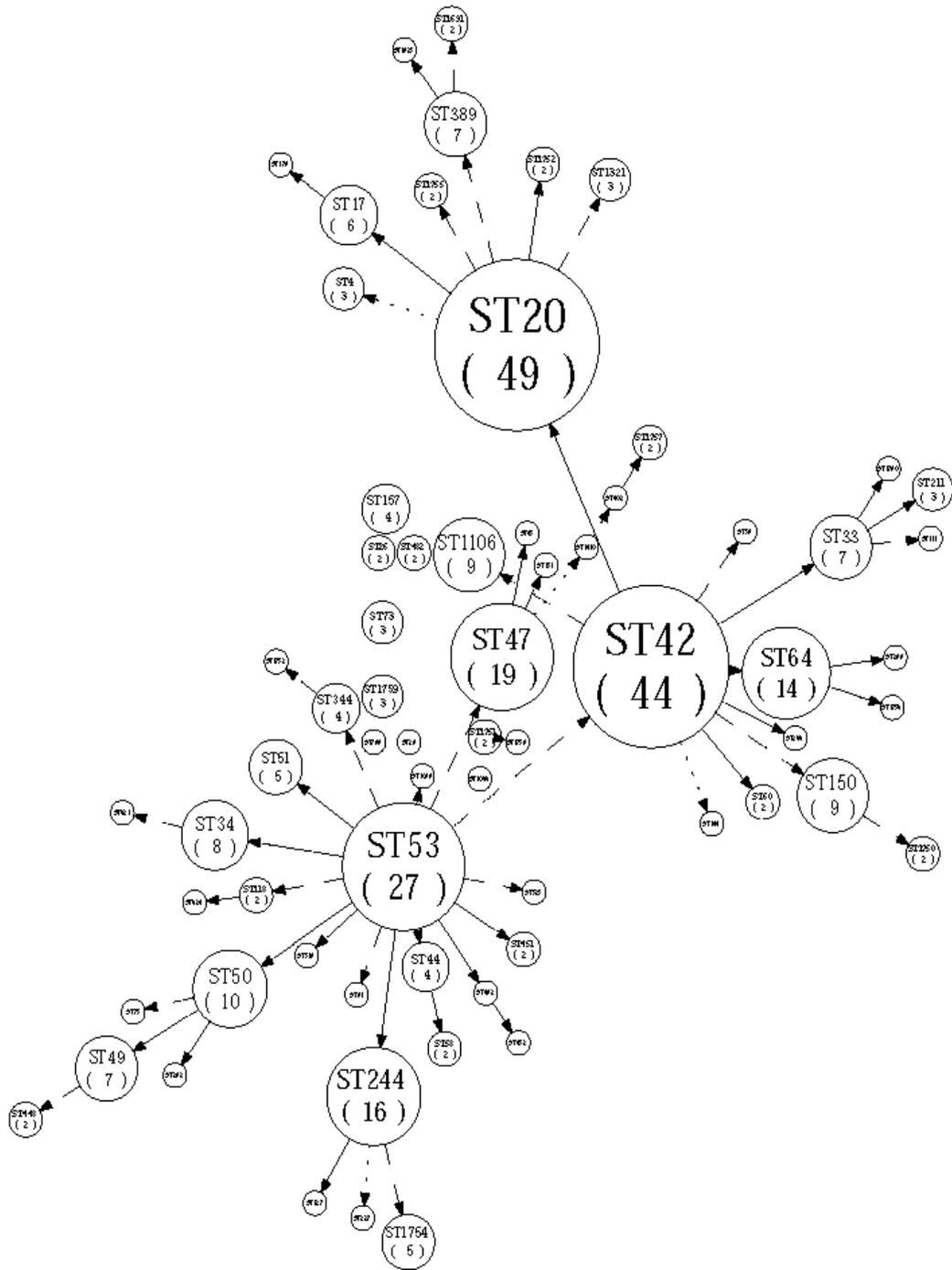


Рис. 4.7. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Португалии

Для стран, относящихся к группе сравнения: Турция (см. рис. 4.8) и Болгария (см. рис. 4.9), – генотип «Пекин» также не является эпидемически значимым (см. табл. 4.2). В то же время в Японии (см. рис. 4.10) и Вьетнаме (см. рис. 4.11), для

которых указанное семейство является эндемичным, наблюдалось его преобладание среди всех групп изученных штаммов при высокодостоверных значениях эпидемической значимости каждого семейства [Синьков В.В. с соавт., 2011]).

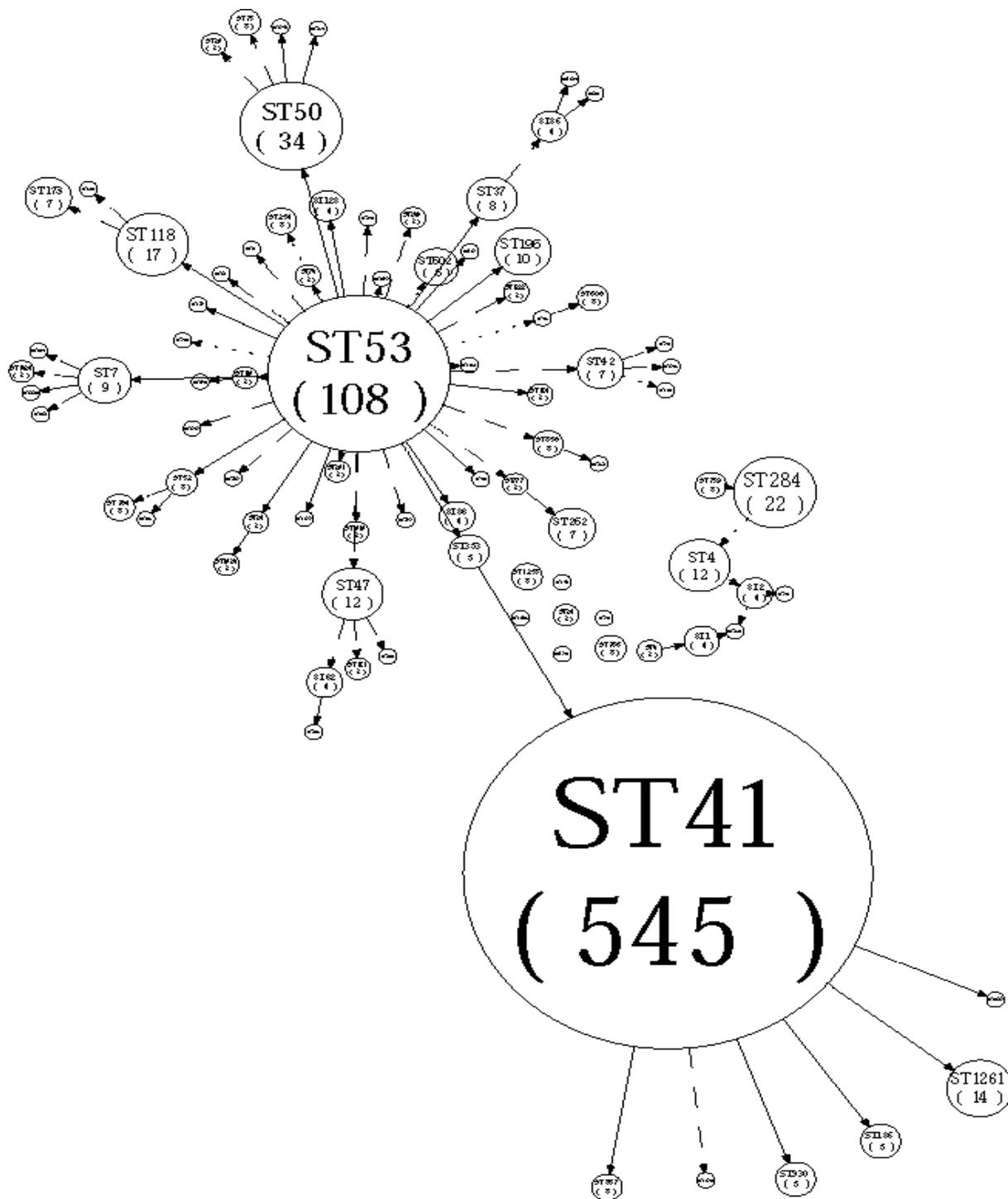


Рис. 4.8. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Турции

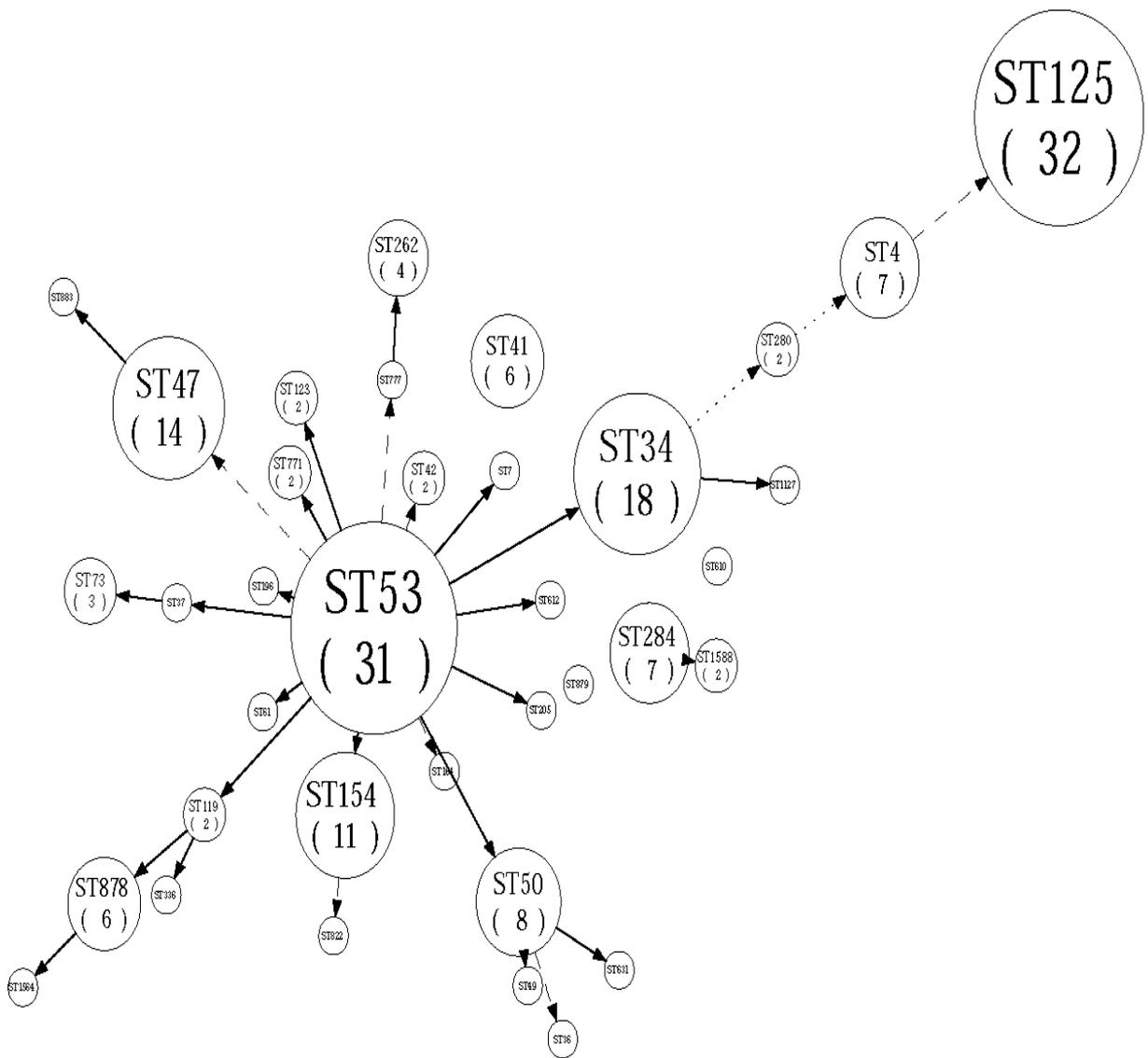


Рис. 4.9. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Болгарии

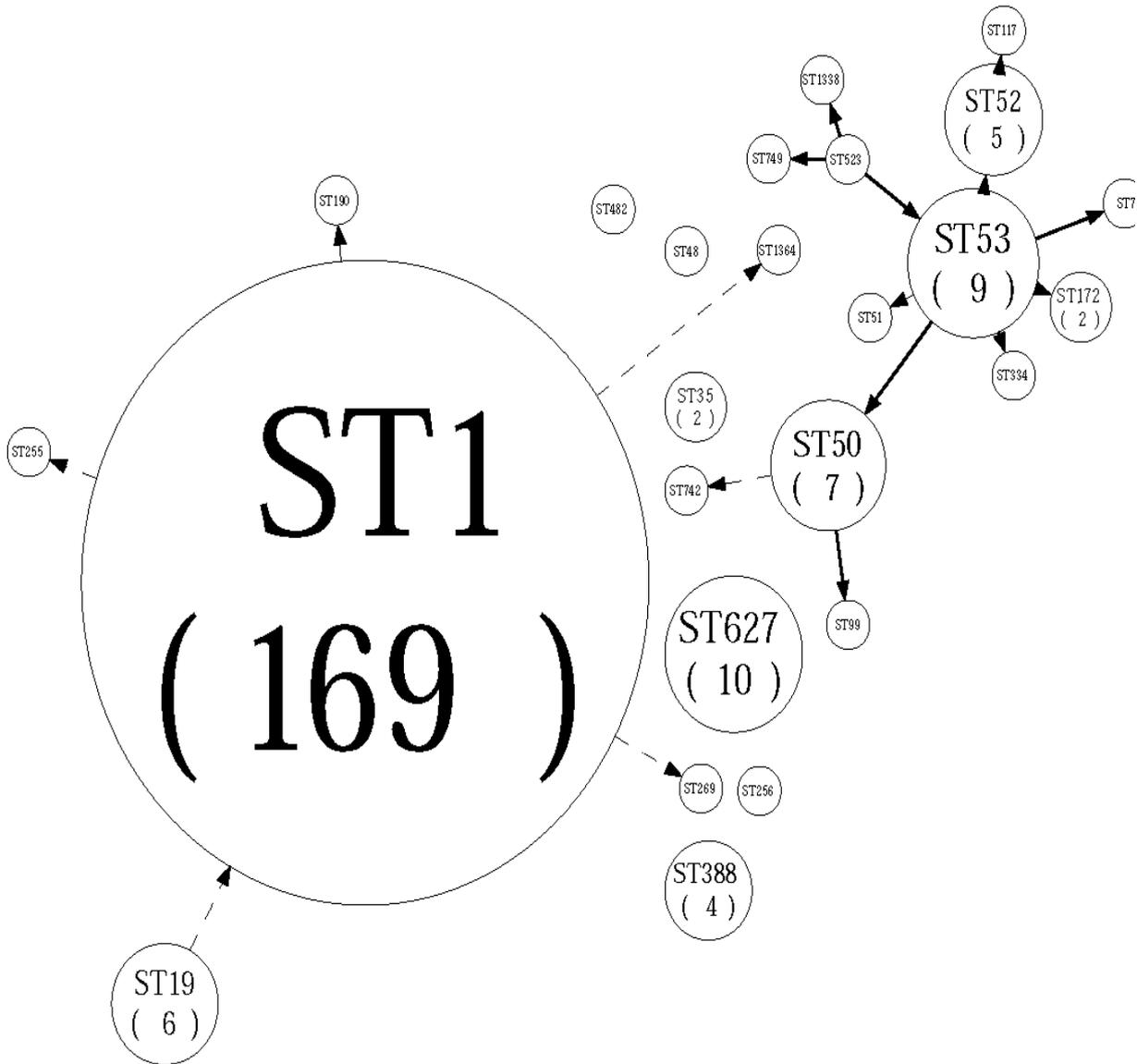


Рис. 4.10. Сеть сполиготипов, выделенных на территории Японии

Следует отметить, что на сполигодереве, построенном на основании генотипов из Японии, узел, соответствующий данному генотипу, является абсолютно доминирующим (см. рис. 4.10), что могло быть обусловлено глубокой изоляцией японского общества на протяжении столетий.

бывшего СССР (Россия, Эстония, Латвия, Грузия, Армения, Азербайджан), в четырех соседних (Финляндия, Польша, Турция и Болгария) и двух удаленных европейских странах (Португалия, Италия) может свидетельствовать о наличии единого источника генотипа «Пекин» для стран постсоветского пространства. Более того, отсутствие или минимальное число других эпидемических генотипов в исследуемых прибалтийских государствах и закавказском регионе (см. табл. 4.2) позволяет выдвинуть предположение о том, что пекинское семейство на небольших территориях способно «потеснить» другие эпидемически значимые штаммы, занимая лидирующую позицию.

Следующим шагом в поиске логических закономерностей, подтверждающих концепцию авторов данной монографии, явилось изучение структуры пространственного распространения генотипов и характера взаимосвязей между ними методом визуализации социальных сетей. Данное исследование было выполнено при помощи программы визуализации и анализа данных Gephi (<https://gephi.org>) и представляет собой распределение генотипов из всех изученных групп стран в виде интегральной графической сети распределения изучаемых признаков (рис. 4.12).

На рис. 4.12 видно, что все типы взаимосвязей генотипов упорядочены в иерархические структуры, которые условно можно разделить на три группы: периферические кластеры (*ПК*), связующие кластеры (*СК*) и центральный кластер (*ЦК*).

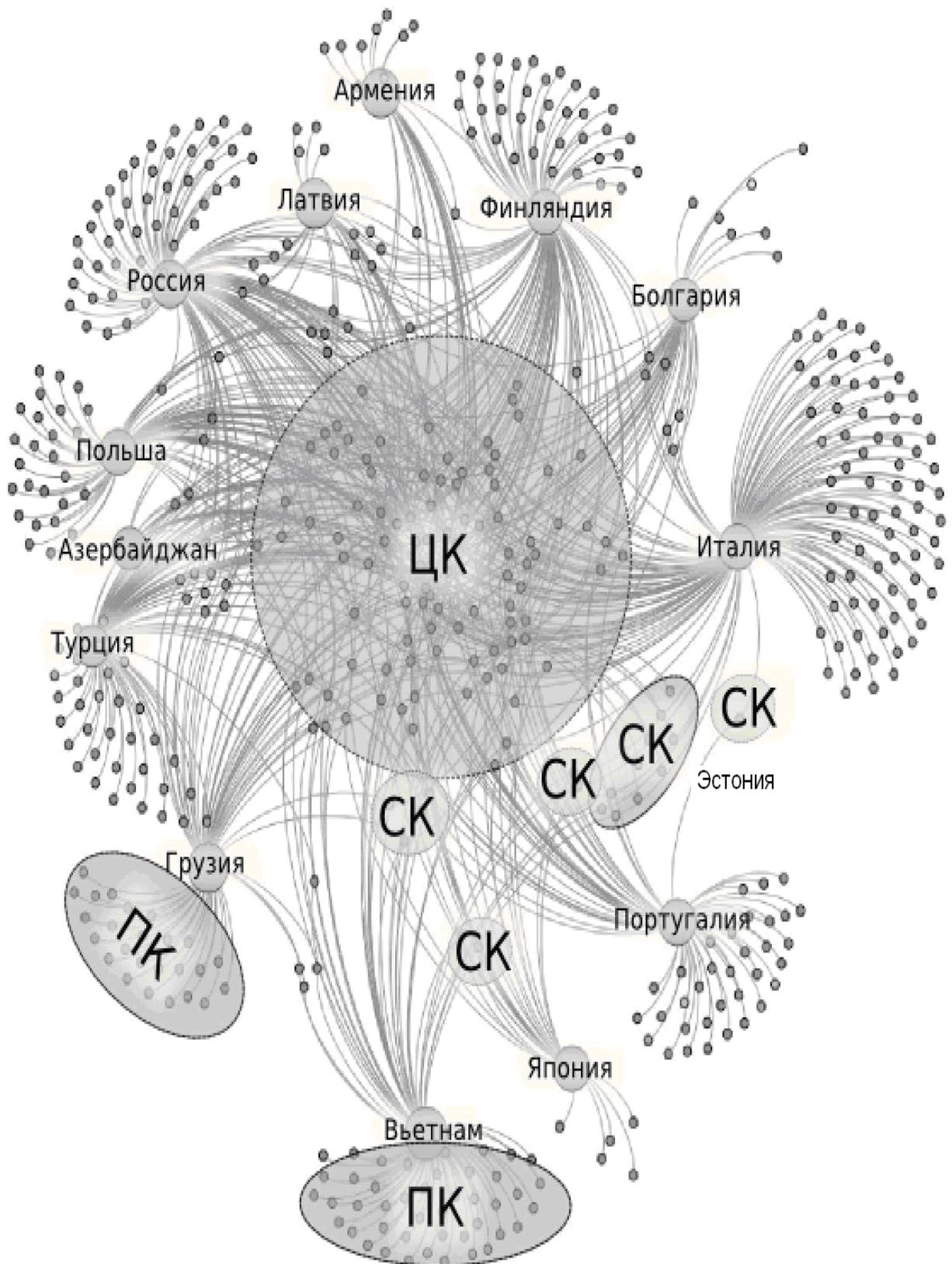


Рис. 4.12. Социальная сеть генотипов всех изученных стран

Наиболее удаленные от центра кластеры сформированы генотипами, объединенными в периферические кластеры, которые уникальны для каждой территории и представляют собой самую многочисленную группу.

Группа связующих кластеров содержит генотипы, встречающиеся на нескольких территориях. Происхождение данной группы можно объяснить как процессами параллельной (конвергентной) эволюции (когда возможно обнаружение идентичных сполиготипов в географически не связанных между собой регионах), так и возможной миграцией населения [Warren R.M. et al., 2002].

С эпидемиологических позиций наиболее значимой группой является центральный кластер, потому что в его состав включены наиболее распространенные в данном регионе генотипы, которые могут быть отнесены к эпидемически значимым вариантам. Большинство генотипов центрального кластера являются предками современных штаммов и «следами» так называемой «первой волны» распространения туберкулезной инфекции в мире, а именно: T1 (SIT53), H3 (SIT50), LAM9 (SIT42) и H1 (SIT47) [Brudey K. et al., 2006].

Анализ социальных сетей (рис. 4.15) распространения генотипов *M. tuberculosis* на территориях бывших советских республик (Россия, Армения, Азербайджан, Грузия, Латвия, Эстония) показал, что несмотря на 70-летний период нахождения этих государств в составе единого, политико-экономического пространства каждая территория демонстрирует свой, уникальный профиль распределения генотипов. Это может быть связано с историческими особенностями проживания населения данных стран. С учётом того, что на территории СССР проживало более 100 больших и малых народ-

ностей, можно было бы ожидать большего разнообразия в распределении штаммов на постсоветском пространстве.

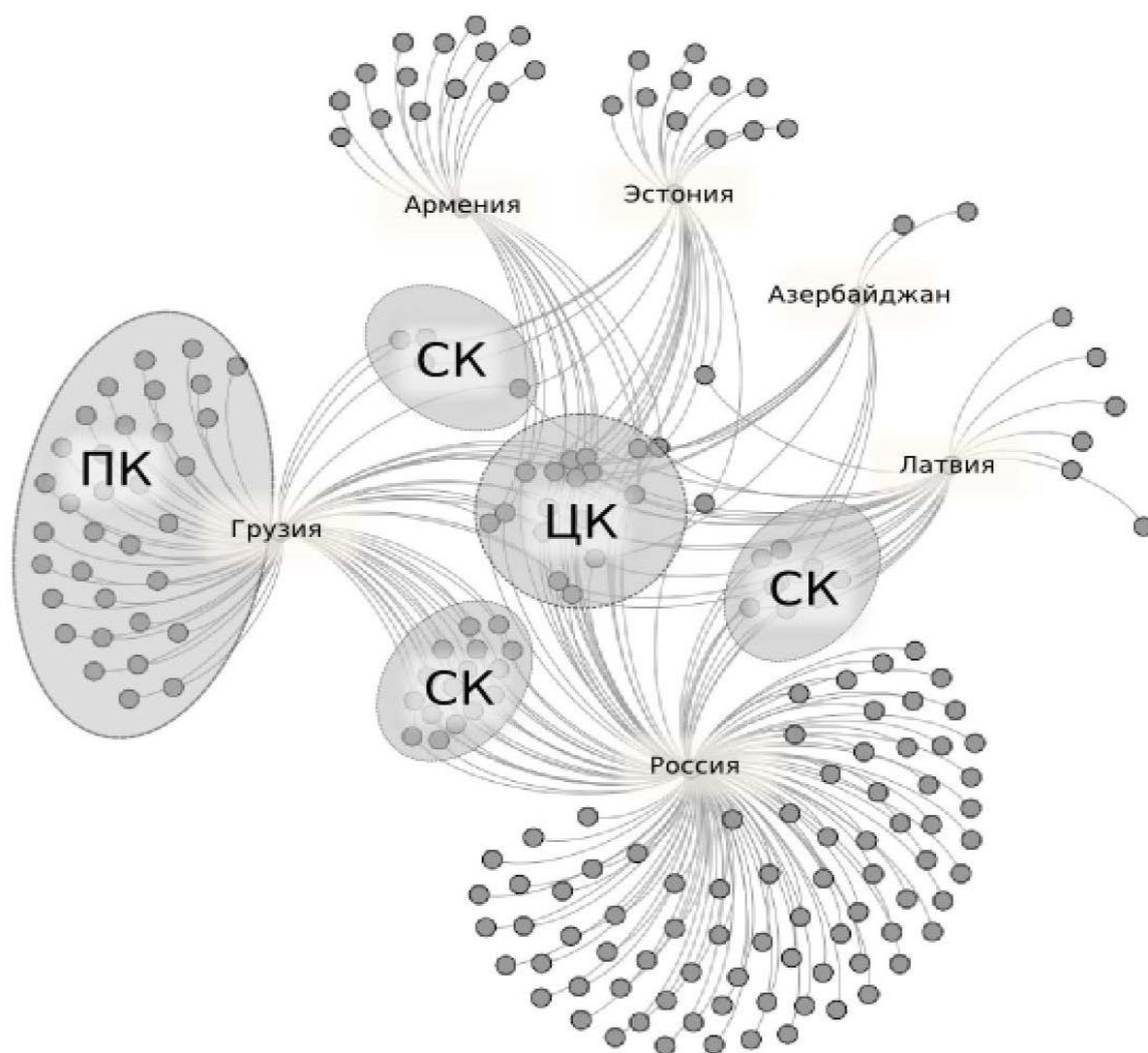


Рис. 4.13. Социальная сеть генотипов стран постсоветского пространства

По всей видимости существуют факторы, обеспечивающие данному генетическому семейству *M. tuberculosis* преимущество в территориальном распространении на всем укоренившемся пространстве.

Для углубленного анализа полученных результатов авторами монографии был также использован метод интеллек-

туальной добычи данных к которым относят анализ множественных соответствий (*MCA*) и анализ главных компонент (*PCA*). При использовании анализа множественных соответствий категории двух или более исследуемых переменных представляются в виде точек в пространстве низкой размерности. При этом категории, имеющие сходные распределения, будут представлены точками, лежащими близко друг к другу, и, напротив, категории с сильно различающимися распределениями будут формировать лежащие далеко друг от друга точки. Страны и генотипы из основной, контрольной и группы сравнения были объединены на диаграмме (рис. 4.14) в соответствии со следующими критериями отбора: регион, генотип, группа, включение в состав СССР или Российской империи. Переменные были трансформированы в бинарную матрицу, на основе которой был проведен анализ данных с использованием методов *MCA* и *PCA*.

Анализ множественных соответствий показал, что распределение генотипов среди исследуемых стран формирует кластеры, идентичные историческому делению этих стран на группы: основную, контрольную и группу сравнения (см. рис. 4.14, а). Так, генотипы в Польше и Финляндии демонстрируют близкое, но не идентичное распределение профилей генотипов. По всей видимости, это может свидетельствовать об общих механизмах и условиях распространения туберкулезной инфекции в этих странах, имеющих свои региональные особенности. Болгария и Турция, в отличие от Польши и Финляндии, представляют собой единый кластер. Можно полагать, что это является «отголоском» длительного пребы-

вания Польши и Финляндии в составе Османской империи, сопровождающегося обменом генотипами за счет миграционных процессов. Россия, как и следовало ожидать, образует единый кластер со странами Закавказья и Прибалтики.

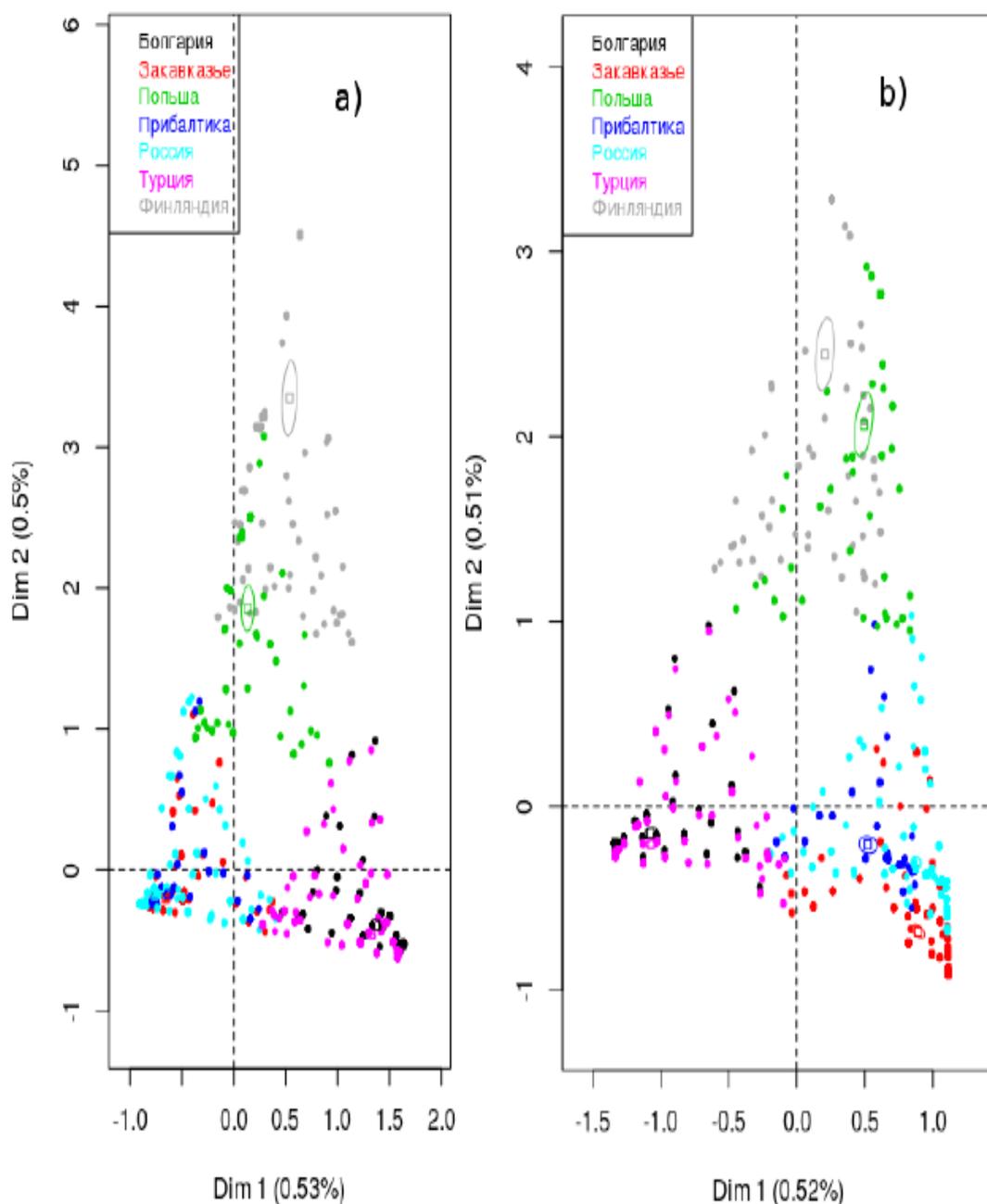


Рис. 4.14. Анализ множественных соответствий:
а – распределение генотипов с образованием кластеров (все генотипы); б – распределение генотипов с искусственно удаленным генотипом «Пекин» из общей выборки

Для установления характера влияния распространения генотипа «Пекин» на кластеризацию стран было дополнительно проведено моделирование ситуации с отсутствием данного генотипа в генеральной популяции. Как показали результаты этого анализа, искусственное исключение из выборки пекинского семейства не меняет сложившегося характера распределения генотипов из стран основной группы (см. рис. 4.14, б). Следовательно, даже при полном отсутствии в выборке генотипа «Пекин» характер распространения генотипов в исследуемых странах остался бы неизменным. Это позволяет предположить наличие основного, объединяющего фактора для стран постсоветского пространства.

Для выявления наиболее значимых факторов и структуры их распределения был использован анализ главных компонент из пакета программ R-статистики (<http://www.R-project.org>). Ключевой характеристикой метода является возможность ограничиться наиболее информативными главными компонентами и исключить остальные из анализа, что упрощает интерпретацию результатов, выделяя главное.

Методом PCA было оценено влияние генотипа «Пекин» на распределение исследуемых стран вдоль векторов «вхождение или невхождение в состав СССР» и «вхождение или невхождение в состав Российской империи». Как видно из рис. 4.15, основным фактором, объединяющим страны с высокой долей пекинского генотипа было вхождение в состав СССР. В то же время все остальные факторы «невхождение в состав СССР» или «вхождение/невхождение в состав Рос-

сийской империи» не оказывали значимого влияния на кластеризацию исследуемых стран основной группы.

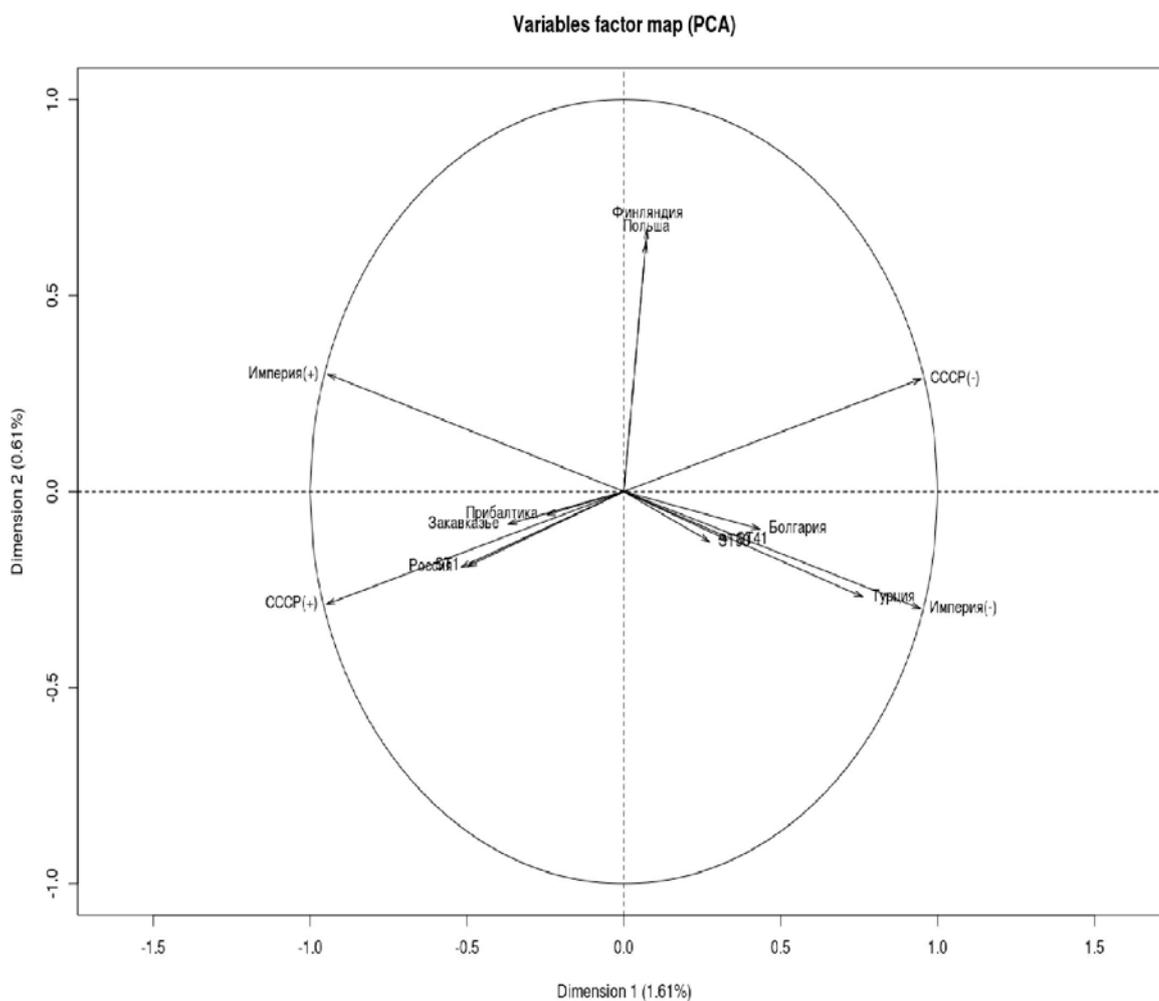


Рис. 4.15. Анализ главных компонент. Условные обозначения: СССР (+/-) – входила или нет страна в состав СССР; Российская империя (+/-) – входила или нет страна в состав Российской империи

Таким образом, проведенный анализ социальных сетей, как и результаты множественного анализа соответствий и анализа главных компонент, подтвердили зависимость территориального распределения эпидемически значимых генотипов *МБТ* в рамках выдвинутой авторами данной моногра-

фии эпидемиологической гипотезы. Согласно сформулированной концепции именно Советский Союз являлся ключевым звеном процесса эпидемического распространения генотипа «Пекин» на территориях стран постсоветского пространства. Весьма вероятно, что определенное присутствие штаммов пекинского семейства на территории Российской империи имелось и ранее. Однако авторы предполагают, что степень его распространения была сравнима с ситуацией на сегодняшний день в странах Европы (не входивших в состав СССР).

Другими словами, модель, предложенная И.В. Мокроусовым [Mokrousov I. et al., 2005], основанная на идее «транзита» пекинского генотипа из Китая в Россию войсками Чингисхана на рубеже XII–XIII вв. не может объяснить наличие значимой разницы в распределении эпидемических генотипов в странах Европы. Тем более что Чингисхан вел свои завоевательные войны в Средней Азии с 1219 по 1225 годы, в том числе и на территориях, принадлежащих сейчас Ирану, Пакистану, Афганистану [Крадин Н. с соавт., 2006]. Доля пекинского генотипа в этих странах колеблется от 3 % до 7 % [Rohani M. et al., 2009; Tanveer M. et al., 2008]. По всей видимости, эффективность процесса распространения генотипа «Пекин» за пределы Китая (и тем более Японии) в средние века была относительно низкой.

Заключение

По мнению многих исследователей, ведущими причинами возникновения «новых» инфекций, роста заболеваемости, изменения характера течения известных болезней являются влияние антропогенных факторов, изменение образа жизни человека, внедрение в повседневную жизнь новых технологий. В этой связи следует отметить, что все названные выше факторы риска, как и многие другие не названные, полностью укладываются в активно формирующуюся в последние годы парадигму под условным названием «глобализация – инфекционные болезни». Н.И. Брико с соавт. (2010) показывают, что глобализация меняет существо эпидемического процесса, влияет на все его составные элементы, в ряде случаев существенно ускоряя появление и распространение инфекционных болезней, что является наиболее характерной особенностью настоящего времени. Все это в полной мере относится и к возбудителям инфекционных болезней, изменение биологических свойств которых происходит особенно быстрыми темпами.

Исходя из существующих реалий, эпидемиологический прогноз на первую половину XXI века не очень благоприятен. В любое время и в любом месте может начаться эпидемия (вспышка), возбудителями которой являются различные инфекционные патогены: новые (emerging diseases), возвратившиеся (re-emerging diseases) и переместившиеся на новые территории [Брико Н. И. с соавт., 2010]. Вызов, брошенный человечеству инфекционными болезнями, позволил

Совету Безопасности ООН еще в 2000 году декларировать, что инфекционные заболевания переросли из проблемы здравоохранения в глобальную политическую проблему.

Таким образом, инфекционные болезни с их эпидемиологическим потенциалом способны к глобальному распространению, отличаются непредсказуемостью, а эффективный контроль над ними возможен лишь в планетарном масштабе, при комплексном подходе и политической воле государств, что и отметили в своих сообщениях крупнейшие специалисты нашей страны в области инфектологии [Брико Н. И. с соавт., 2010; Малеев В. В., 2006].

Однако в таком случае становится очевидным, что на сегодняшний день традиционные эпидемиологические подходы для оценки состояния здоровья нуждаются в расширении сферы своего влияния и, соответственно, в переходе на качественно новый (более высокий) уровень обобщений. Это связано с тем, что в настоящее время эпидемиология инфекционных, как, впрочем, и неинфекционных заболеваний, решает свои задачи преимущественно на «точечном» уровне (населенный пункт, район, регион, редко страна) и за относительно небольшие отрезки времени на этих же «точечных» территориях. Глобальное же распространение инфекционной патологии, как и контроль над ними в планетарном масштабе, требует со своей стороны переход на новый, более высокий уровень – уровень глобальных эпидемиологических подходов (оценок) при организации надзора за инфекционной патологией. Только в таком случае может быть дан долгосрочный прогноз развития инфекционных бо-

лезней на организменном и популяционном уровнях. Представленные в данной монографии результаты эпидемиологического исследования, основанные на методах молекулярного моделирования эволюционных событий, нашли свое отражение в ряде публикаций [Астафьев В.А. с соавт., 2011; Медведева Т.В. с соавт., 2004; Савилов Е.Д. с соавт., 2010, 2011].

Проведенные исследования основаны на изучении туберкулезной инфекции, которая является наиболее приоритетной из всех форм эпидемиологически значимых инфекционных заболеваний, что объясняется целым рядом эпидемиологических, клинических и политических причин. Туберкулез является классическим примером возвращающейся социально значимой инфекции, и рост его заболеваемости имеет место для всех стран мира, а смертность от него соответствует более 80 % смертей от всех инфекционных и паразитарных болезней вместе взятых.

В этой связи можно еще раз отметить, что важнейшим этиологическим агентом настоящей пандемии является генетически близкая группа штаммов *M. tuberculosis*, получившая название «Пекин». Повышенный интерес к стремительному распространению в мире этого генотипа связан с тем, что указанный вариант микобактерий туберкулеза существенно отличается от других генотипов рядом специфических «агрессивных» свойств, что нашло свое отражение в крайне неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания. К этим проявлениям следует отнести: высокий уровень лекарственной устойчивости, диссеминацию и гене-

рализацию туберкулезного процесса, увеличение внелегочных форм заболевания, повышенную способность к репликации в макрофагах человека и многие другие «агрессивные» свойства. Достаточно подробное представление данных о клинико-эпидемиологических характеристиках этого генотипа приведено в обзорной статье [Савилов Е.Д. с соавт., 2010].

Проведенные эпидемиологические исследования и моделирование процессов генотипообразования штаммов *M. tuberculosis* свидетельствуют о наличии единого источника генотипа «Пекин» (ST1) для России и других стран постсоветского пространства, входящих в недавнем историческом прошлом в состав единого государства. При этом распространение (доминирование) пекинского семейства *МБТ* на этой территории имело одномоментный («эксплозивный») характер и пришлось на середину XX века, а не на средние века, как считалось ранее. Высказанный вывод основан на выраженной «экспансии» одного генотипа возбудителя туберкулеза (в нашем случае его пекинский вариант) на территории этих государств и весьма незначительные его показатели на территории соседних, в том числе граничащих с ним стран.

Почему же генотип «Пекин» способствовал развитию эпидемии туберкулеза в нашей стране только в XX веке, а до начала минувшего столетия не был известен? Почему структура генотипов *МБТ* на постсоветском пространстве столь разительно отличается от таковых стран-соседей? На эти вопросы можно ответить следующим образом. В первой

половине XX столетия на территории России имел место политический катаклизм, вовлекший в дальнейшем в свою орбиту и ряд других стран с образованием в конечном итоге единой общности – СССР. Этот политический процесс послужил становлению генотипа «Пекин» на территории Советского Союза. Основным условием (достаточной причиной) для становления и распространения этой негативной эпидемиологической ситуации явилась система ГУЛАГа, охватившая всю территорию страны.

Таким образом, пенитенциарная система СССР (дети политической системы этой страны) является важнейшим компонентом в процессе формирования как эпидемических штаммов, так и глобального эпидемического распространения туберкулеза, основным этиологическим агентом которого является генотип «Пекин». Полученные данные позволяют отнести этот институт государства (при соответствующей политической системе страны) к основному фактору риска глобального распространения заболеваемости туберкулезом в отличие от социально-экономических условий гражданского общества и процессов миграции населения. Одним из существенных условий, внесших вклад в этот процесс, является также начавшаяся глобализация общества, важнейшей эпидемиологической составляющей которой являются усиливающиеся миграционные потоки (дополнительные причины).

Представленные обобщения и данные литературы позволяют выделить основные этапы развития современной эпидемии (пандемии?) туберкулеза.

Первый этап эпидемии можно определить как ее исторические предпосылки. Это связано с тем, что эпидемия современного туберкулеза началась относительно недавно (около 180 лет назад) и во многом связана с изменившимся образом жизни современного человечества (начавшаяся капитализация общества и связанные с ней процессы урбанизации, индустриализации и, в конечном итоге, глобализации) [Wirth T. et al., 2008].

Второй этап эпидемии основан на современных реалиях развития цивилизации, которые способствовали следующему качественному скачку в развитии пандемии туберкулеза. Этот неблагоприятный эпидемиологический сценарий приходится как раз на первую половину XX века и связан с «запасом» туберкулеза из стран Юго-Восточной Азии в страны бывшего СССР, а в дальнейшем – с широким распространением в них пекинского семейства *МБТ*. Таким образом, в настоящее время имеет место глобальное распространение генотипа «Пекин» по различным территориям Евро-Азиатского континента.

И, наконец, третий этап эпидемии лишь прогнозируется авторами данной работы и приходится на туманное будущее. Дело в том, что мы не знаем, какие события смогут в ближайшей или в отдаленной перспективе способствовать следующему скачку в глобальном распространении туберкулеза. Однако с учётом незначительного исторического периода времени, за которое произошло доминирование генотипа «Пекин» на обширной территории стран постсоветского пространства, наличия выраженных «агрессивных» свойств, от-

личающих его от других генетических семейств, а также усиливающихся процессов глобализации можно прогнозировать дальнейшую экспансию этого генетического семейства и на другие территории.

Надо полагать, что пути и средства решения этой медицинской и социальной проблемы будут во многом зависеть от новых знаний, полученных при изучении особенностей взаимодействия возбудителя и хозяина как на популяционном, так на организменном и даже на молекулярном уровнях. Например, в своих исследованиях авторы обнаружили значимую связь между потенциальной летальностью и комбинацией генотипов человека с генотипов *M. tuberculosis*. В этом феномене генотип «Пекин» играет важнейшую роль, поскольку его сочетание с аллелем -336G гена *CD209* дает увеличение риска летального исхода при туберкулезе легких у мужчин в шесть раз [Ogarkov O. et al., 2012].

В свете вышесказанного следует также отметить, что проблема генотипа «Пекин» *M. tuberculosis* требует к себе самого пристального внимания со стороны специалистов различных специальностей для разработки эффективных мер лечения и профилактики стремительно распространяющейся туберкулезной инфекции.

Понятно, что некоторые предположения о распространении генотипа «Пекин» нуждаются в дальнейших теоретических обобщениях и практических разработках с тем, чтобы можно было говорить о причинах и временных точках глобального развития эпидемического процесса туберкулезной инфекции на евроазиатском пространстве. Тем не ме-

нее, как справедливо было сформулировано в «Декларации Рио-де-Жанейро по окружающей среде и развитию», при существовании опасности для здоровья недостаток полной научной информации не должен служить поводом для отсрочки применения эффективных шагов и мер [Конференция ООН по окружающей среде и развитию, 1992].

Несмотря на то, что в приведенном документе речь шла об угрозе выживания человека в условиях продолжения загрязнения окружающей среды, этот тезис в полной мере можно отнести и к сложившейся в мире пандемической ситуации с распространением туберкулеза. Как известно, процесс познания (созидания) нового бесконечен, и мы никогда не получим абсолютного знания, а угроза состояния здоровья как нынешнего, так и будущих поколений людей стоит на повестке уже сегодняшнего дня.

Библиографические ссылки на источники

1. Аблажей Н.Н. Эмиграция из России (СССР) в Китай и реэмиграция в первой половине XX века: автореф. дис. д-ра истор. наук: 07.00.02 / Ин-т истории и археологии Уральского отделения РАН. – Новосибирск, 2008. – 44 с.
2. Аблажей Н.Н. Возвращение на Родину // Наука в Сибири. — 2004. – Т. 9, № 2445. – С. 7.
3. Балабанова Я.М., Николаевский В.В., Радди М. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – Т. 2. – С. 31-37.
4. Боханов А.Н., Горинов М.М. История России с начала XVIII до конца XIX века / под ред. А. Н. Сахарова. – М.: АСТ, 2001. – 543 с.
5. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемиологический процесс. Эпидемиология и инфекционные болезни // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 4–10.
6. Василенко Н. Российская эмиграция в Маньчжурии накануне и в годы Второй мировой войны // Россия и АТР. – 2005. – Т. 2. – С. 20–22.
7. Википедия. ГУЛаг – Википедия, свободная энциклопедия. – 2012. – URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=41006350>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

8. Википедия. История Азербайджана – Википедия, свободная энциклопедия. – 2011. – URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=39582179>. [Online; accessed 20 – декабрь – 2011].

9. Википедия. История Армении — Википедия, свободная энциклопедия. — 2011. — URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=39466221>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

10. Википедия. История Грузии — Википедия, свободная энциклопедия. — 2011. — URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=40079843>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

11. Википедия. Китайско-Восточная железная дорога — Википедия, свободная энциклопедия. — 2012. URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=40640010>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

12. Википедия. Латвия — Википедия, свободная энциклопедия. – 2011. URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

13. Википедия. История Литвы — Википедия, свободная энциклопедия. 2011. URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=39524973>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

14. Википедия. Русско-японская война — Википедия, свободная энциклопедия. – 2012. URL: <http://ru.wikipedia.org/?oldid=40841595>. [Online; accessed 21 – январь – 2012].

15. Википедия. Российская империя — Википедия, свободная энциклопедия. – 2011. – URL: [http://ru.wikipedia.org/?oldid = 40100999](http://ru.wikipedia.org/?oldid=40100999). [Online; accessed 20 – декабрь – 2011].

16. Википедия. История Эстонии – Википедия, свободная энциклопедия. – 2011. – URL: [http://ru.wikipedia.org/?oldid = 39510283](http://ru.wikipedia.org/?oldid=39510283). [Online; accessed 27 – ноябрь – 2011].

17. Генетический полиморфизм при инфекционных болезнях / Г.Г. Онищенко, А.Б. Белевитин, В.Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3. – С. 16–37.

18. Земцов В.И. Демография заключенных, спецпоселенцев и ссыльных в 1930–1950-е годы // Население России в XX веке. – 1998. – №3. – С. 27.

19. Крадин Н., Скрынникова Т. Империя Чингисхана. – М.: Восточная литература, 2006. – 556 с.

20. Конференция ООН по окружающей среде и развитию (Рио-де-Жанейро, 1992): информационный обзор / под ред. В.А. Коптюга. – Новосибирск: СО РАН, 1992. – С. 24–25.

21. Малеев В.В. Проблемы инфекционной патологии на современном этапе // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 11–14.

22. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в четырех административных территориях Баренц-региона Российской Федерации / А.А. Баранов, А.О. Марьяндышев, Ю.М. Маркелов [и др.] // Экология человека. – 2007. – Т. 7. – С. 34–38.

23. MIRU-VNTR-генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Восточной сибире: семейство Beijing против Kilimanjaro / Т.В. Медведева, О.Б. Огарков, О.М. Некипелов [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2004. – № 4. – С. 33–36.

24. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M.tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана / М.А. Дымова, А.Р. Кушугулова, С.Е. Рахимова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 107–112.

25. Молекулярное типирования штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. / О.Б. Огарков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38.

26. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Лимешенко Е.В. Характеристика циркулирующих на Северо-Западе России штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с использованием сплиготипирования // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 44–48.

27. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: государственный док-

лад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 456 с.

28. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям / под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 400 с.

29. Онищенко Г.Г. Глобальная профилактика туберкулеза и малярии в свете решений «Большой восьмерки» // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 3. – С. 19–22.

30. Осмо Ю. Великое княжество Финляндское 1809–1917 гг. / под ред. А. Румянцева. — Хельсинки: Ruslania Books Oy, 2009, – 860 с.

31. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области / В.А. Астафьев, Е.Д. Савилов, Е.Ю. Зоркальцева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 199–202.

32. Полиморфизм генов DC-SIGN 336A/G, MCP1 - 2518A/G И INFY +874A/T у больных легочным туберкулезом в Иркутской области / В.В. Синьков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 30–33.

33. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Пекинский генотип *M. tuberculosis* // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 4. – С. 50–53.

34. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы / В.Д. Беляков, Д.Б. Голубев, Г.Д. Каминский [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – 240 с.

35. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского генотипа *M. tuberculosis* в XX веке //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – №6. – С. 23–28.

36. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Реконструкция эпидемической истории пекинского генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполиготипирования // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С.25–29.

37. Сорокина Т. Китайская иммиграция на Дальний Восток России в конце XIX – начале XX вв. // Исторический ежегодник. – 1998. – С. 13–23.

38. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – 224 с.

39. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова [и др.]. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011. – 156 с.

40. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.

41. Acute infection and macrophage subversion by *Mycobacterium tuberculosis* require a specialized secretion system / S.A. Stanley, S. Raghavan, W.W. Hwang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, № 22. – P. 13001–13006.

42. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium tuberculosis* / M. Sebban, I. Mokrousov, N. Rastogi [et al.] // Bioinformatics (Oxford, England). – 2002. – Vol. 18, № 2. – P. 235–243.

43. A deletion defining a common Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* associates with immune subversion / Newton S.M., Smith R.J., Wilkinson K.A. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, № 42. – P. 15594–15598.

44. Allison A.C. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection // Br. Med. J. – 1954. – Vol. 1, № 4857. – P. 290–294.

45. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133. – P. 30–37.

46. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficien-

cy syndrome / B.R. Edlin, J.I. Tokars, M.H. Grieco [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1514–1521.

47. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa / Van D. Soolingen, T. Hoogenboezem, de P.E. Haas [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1997. – Vol. 47, № 4. – P. 1236–1245.

48. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex / R. Brosch, S.V. Gordon, M. Marmiesse [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2002. – Vol. 99. – P. 3684–3689.

49. Associations of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes with different ethnic and migratory populations in Taiwan / H.-Y. Dou, F.-C. Tseng, J.-J. Lu [et al.] // Infect Genet Evol. – 2008. – Vol. 8, N. 3. – P. 323–330.

50. Associations between *Mycobacterium tuberculosis* strains and phenotypes / T. Brown, V. Nikolayevskyy, P. Velji [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 272–280.

51. A recently evolved sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strain family is associated with an increased ability to spread and cause disease / M. Hanekom, van der G.D. Spuy, E. Streicher [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 1483–1490.

52. Beijing genotype and other predominant *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes observed in Mashhad city, Iran / M. Rohani, P. Farnia, M.N. Nasab [et al.] // Indian J. Med Microbiol. — 2009. – Vol. 27, 4. – P. 306–310.

53. Blot M. Transposable elements and adaptation of host bacteria. // *Genetica*. – 1994. – Vol. 93, № 1-3. – P. 5–12.
54. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease / F.O. Vannberg, S.J. Chapman, C.C. Khor [et al.] // *PloS One*. – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 1388.
55. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the *dnaA-dnaN* region / N.E. Kurepina, S. Sreevatsan, B.B. Plikaytis [et al.] // *Tuber. Lung Dis.* – 1998. – Vol. 79. – P. 31–42.
56. Characterization of Finnish *Mycobacterium tuberculosis* isolates by spoligotyping / K. Puustinen, M. Marjamaki, N. Rastogi [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 1525–1528.
57. Clusters of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* cases, Europe / I. Devaux, K. Kremer, H. Heersma [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, 7. – P. 1052–1060.
58. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray / M.A. Behr, M.A. Wilson, W.P. Gill [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 284, № 5419. – P. 1520–1523.
59. CCR2, MCP-1, SDF-1a & DC-SIGN gene polymorphisms in HIV-1 infected patients with & without tuberculosis / K. Alagarasu, P. Selvaraj, S. Swaminathan [et al.] // *The Indian Journal of Medical Research*. – 2009. – Vol. 130, № 4. – P. 444–450.

60. Colijn C., Cohen T., Murray M. Emergent heterogeneity in declining tuberculosis epidemics. // *J. Theor. Biol.* – 2007. – Vol. 247, N. 4. – P. 765-774.

61. Concordance of variable-number tandem repeat (VNTR) and large sequence polymorphism (LSP) analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains / E. Yokoyama, Y. Hachisu, R. Hashimoto [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 10, № 7. – P. 913–918.

62. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal / S. David, D.R. Ribeiro, A. Antunes [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2007. – Vol. 7, №. 5. – P. 609–617. - URL: [http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid. \(2007.05.007\)](http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid. (2007.05.007)).

63. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility / K. Kremer, van D. Soolingen, R. Frothingham [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, № 8. – P. 2607–2618.

64. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells / L. Tailleux, O. Schwartz, J.-L. Herrmann [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197, № 1. – P. 121–127.

65. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S.T. Cole, R. Brosch, J. Parkhill [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537–544.

66. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacille Calmette-Guerin attenuation / K.N. Lewis, R. Liao, K.M. Guinn [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187, № 1. – P. 117–123.

67. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotypic clustering / M. Kato-Maeda, E.Y. Kim, L. Flores [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 538–544.

68. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island / J.A. Caminero, M.J. Pena, M.I. Campos-Herrero [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164, N. 7. – P. 1165–1170.

69. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates / C. Allix-Beguec, D. Harmsen, T. Weniger [et al.] // *J. Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, N. 8. – P. 2692–2699.

70. Evolution and clonal traits of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Guinea-Bissau / G. Kallenius, T. Koivula, S. Ghebremichael [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, № 12. – P. 3872–3878.

71. Evolutionary pathway of the Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* based on genomic deletions and *mutT* genes polymorphisms / L. Rindi, N. Lari, B. Cuccu [et al.] // In-

fection, *Genetics and Evolution*. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 48–53.

72. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains / A.G. Tsolaki, A.E. Hirsh, K. DeRiemer [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101, № 14. – P. 4865–4870.

73. 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 / I. Filliol, A.S. Motiwala, M. Cavatore [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2006. – Vol. 188, № 2. – P. 759–772.

74. Genetic variation and evolutionary origin of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria / Van J. Embden, van T. Gorkom, K. Kremer [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2000. – Vol. 182, № 9. – P. 2393–2401.

75. Genotyping and drug resistance patterns of *M. tuberculosis* strains in Pakistan / M. Tanveer, Z. Hasan, A.R. Siddiqui [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 171–177.

76. Genotyping of genetically monomorphic bacteria: DNA sequencing in *Mycobacterium tuberculosis* highlights the limitations of current methodologies / I. Comas, S. Homolka, S. Niemann [et al.] // *PloS One*. – 2009. – Vol. 4, № 11. – P. 7815.

77. Genotyping and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains in five provinces of China

/ Y.-L. Guo, Y. Liu, S.-M. Wang [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.*
– 2011. – Vol. 15, N. 6. – P. 789–794.

78. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping / S.Y. Kovalev, E.Y. Kamaev, M.A. Kravchenko [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 7. – P. 746–752.

79. High functional diversity in *Mycobacterium tuberculosis* driven by genetic drift and human demography / R. Hershberg, M. Lipatov, P.M. Small [et al.] // *PLoS Biol.* – 2008. – Vol. 6, № 12. – P. 311.

80. Identification of variable regions in the genomes of tubercle bacilli using bacterial artificial chromosome arrays / S.V. Gordon, R. Brosch, A. Billault [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 1999. – Vol. 32, № 3. – P. 643–655.

81. Impact of immigration on the molecular epidemiology of tuberculosis in Rhode Island / J. Vanhomwegen, A. Kwara, M. Martin [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, N. 3. – P. 834–844.

82. Influence of *M. tuberculosis* lineage variability within a clinical trial for pulmonary tuberculosis / P. Nahid, E.E. Bliven, E.Y. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 10753.

83. Insertion element IS986 from *Mycobacterium tuberculosis*: a useful tool for diagnosis and epidemiology of tuberculosis / P.W. Hermans, van D. Soolingen, J.W. Dale [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1990. – Vol. 28, № 9. – P. 2051–2058.

84. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements / F.J.M. Mojica, C. Diez-Villasenor, J. Garcia-Martinez [et al.] // *J. Mol. Evol.* – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 174–182.

85. IS6110 functions as a mobile, monocyte-activated promoter in *Mycobacterium tuberculosis* / H. Safi, P.F. Barnes, D.L. Lakey [et al.] // *Mol. Microbiol.* — 2004. – Vol. 52, № 4. – P. 999–1012.

86. IS6110, an IS-like element of *Mycobacterium tuberculosis* complex / D. Thierry, M.D. Cave, K.D. Eisenach [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 1990. – Vol. 18, № 1. – P. 188.

87. Iwamoto T. Population structure analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in Japan // *Kekkaku: Tuberculosis.* – 2009. – Vol. 84, № 12 – P. 755–759.

88. 'Lethal' combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 -336G allele in Russian male population / O. Ogarkov, I. Mokrousov, V. Sinkov [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 732–736.

89. Microevolution of the direct repeat region of *Mycobacterium tuberculosis*: implications for interpretation of spoligo-typing data / R.M. Warren, E.M. Streicher, S.L. Sampson [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4457–4465.

90. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights / B. Mathema, N.E. Kurepina, P.J. Bifani [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19, №4. – P. 658–685.

91. *Mycobacterium tuberculosis* complex detection in human remains: Tuberculosis spread since the 17th century in

Rio de Janeiro, Brazil / L.H. Jaeger, D. Leles, V.D.S. Lima [et al.] // *Infect Genet Evol.* – 2012. – Vol. 12, N4. – P. 642–648.

92. *Mycobacterium tuberculosis* 6-kDa early secreted antigenic target (ESAT-6) protein downregulates lipopolysaccharide induced c-myc expression by modulating the extracellular signal regulated kinases 1/2. / N. Ganguly, P.H. Giang, S.K. Basu [et al.] // *BMC Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 24–36.

93. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker, J. Ortmann, G.B. Migliori [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, 11. – P. 1700–1706.

94. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype emerging in Vietnam / D.D. Anh, M.W. Borgdorff, L.N. Van [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 6, N° 3. – P. 302–305.

95. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology / K. Brudey, J.R. Driscoll, L. Rigouts [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 23–40.

96. Mokrousov I., The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Infect Genet Evol.* – 2012 – V.12(4). – P.619–29.

97. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from different regions of Bulgaria / V. Valcheva, I. Mokrousov, N. Rastogi [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, N° 3. – P. 1014-1018

98. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan / G.E. Pfyffer, A. Strassle, van T. Gorkum [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 7, N° 5. – P. 855–861.

99. Murray C.J., Styblo K., Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. // Bull Int Union Tuberc Lung Dis. – 1990. – Vol. 65, N.1. – P. 6–24.

100. Nerlich A. G., Losch S. Paleopathology of human tuberculosis and the potential role of climate // Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 2009. – P. 437187.

101. Non-Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* in China / X. Li, P. Xu, X. Shen [et al.] // J Clin Microbiol. — 2011. Vol. 49, N. 1. – P. 392–395. URL: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00754-10>.

102. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography / I. Mokrousov, H.M. Ly, T. Otten [et al.] // Genome Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 1357–1364.

103. Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* complex / T. Wirth, F. Hildebrand, C. Allix-Beguec [et al.] // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, №9. – P. 1000160.

104. Paleopathological and biomolecular study of tuberculosis in a medieval skeletal collection from England / S. Mays, G.M. Taylor, A.J. Legge [et al.] // American Journal of Physical Anthropology. – 2001. – Vol. 114, № 4. – P. 298–311.

105. Penitentiary population of *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyzstan: exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype / I. Mokrousov, V. Valcheva, N. Sovhozova [et al.] // Infect. Genet. Evol. 2009. – Vol. 9, № 6. – P. 1400-1405. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2009.07.007>.

106. Phenopedia and Genopedia: disease-centered and gene-centered views of the evolving knowledge of human genetic associations / W. Yu, M. Clyne, M.J. Khoury [et al.] // *Bioinformatics*. — 2010. — Vol. 26, № 1. — P. 145–146.

107. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis / L.B. Barreiro, O. Neyrolles, C.L. Babb [et al.] // *PLoS Med.* — 2006. — Vol. 3, 2. — P. 20.

108. Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis* / P. Supply, C. Allix, S. Lesjean [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2006. — Vol. 44, № 12. — P. 4498–4510.

109. Rapid method for identification of six common species of mycobacteria based on multiplex SNP analysis / H. Wang, J. Yue, M. Han [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2010. — Vol. 48, № 1. — P. 247–250.

110. Retrospective analysis of the Beijing family of *Mycobacterium tuberculosis* in preserved lung tissues / L. Qian, J.D.V. Embden, A.G.V.D. Zanden [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37, № 2. — P. 471–474.

111. Relationship between polymorphism of DC-SIGN (CD209) gene and the susceptibility to pulmonary tuberculosis in an eastern Chinese population / R. Zheng, Y. Zhou, L. Qin [et al.] // *Human Immunology*. — 2011. — Vol. 72, № 2. — P. 183–186.

112. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal

tuberculosis / G. Thwaites, M. Caws, T.T. Chau [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46. – P. 1363–1368.

113. Shi H., Su B. Molecular adaptation of modern human populations // Int J. Evol Biol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 484769.

114. Snapshot of moving and expanding clones of Mycobacterium tuberculosis and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study / I. Filliol, J.R. Driscoll, van D. Soolingen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 1963–1970.

115. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35, № 4. – P. 907–914.

116. SITVITWEB – A publicly available international multi-marker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology / C. Demaya, B. Liensa, T. Burguierea [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. – V. 12 – P. 755–766.

117. SpolTools: online utilities for analyzing spoligotypes of the Mycobacterium tuberculosis complex / C. Tang, J.F. Reyes, F. Luciani [et al.] // Bioinformatics. 2008. – Vol. 24, № 20. – P. 2414–2415.

118. Spoligotype-based comparative population structure analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant Mycobacterium tuberculosis complex clinical isolates in Poland / T. Jagielski, E. Augustynowicz-Kopec, T. Zozio [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2010. – Vol. 48, № 11. – P. 3899–3909. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810763>.

119. Spoligotypes of *Mycobacterium tuberculosis* from different Provinces of China / H. Dong, Z. Liu, B. Lv [et al.] // *J. Clin Microbiol.* – 2010. – Vol. 48, N. 11. – P. 4102–4106.

120. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. / O.S. Toungousova, P. Sandven, A.O. Mariandyshev [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1930-1937.

121. Tanaka M.M., Francis A.R. Detecting emerging strains of tuberculosis by using spoligotypes. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 41. – P. 15266-15271. URL: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0603130103>.

122. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia / H.S. Cox, T. Kubica, D. Doshetov [et al.] // *Respir. Res.* – 2005. – Vol. 6. – P. 134.

123. Three-year longitudinal study of genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Tuscany, Italy / N. Lari, L. Rindi, D. Bonanni [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1851–1857.

124. The Type I IFN response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* requires ESX-1-mediated secretion and contributes to pathogenesis / S.A. Stanley, J.E. Johndrow, P. Manzanillo [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 5. – P. 3143–3152.

125. Transmission models of tuberculosis in heterogeneous population / Z.-w. Jia, X.-w. Li, D. Feng [et al.] // *Chin Med J. (Engl.)*. – 2007. – Vol. 120, N. 15. – P. 1360–1365.

126. The epidemiology of tuberculosis in New South Wales 1975-1995: the effects of immigration in a low prevalence pop-

ulation / T.C. Heath, C. Roberts, M. Winks [et al.] // *Int J. Tuberc Lung Dis.* – 1998. – Vol. 2, N. 8. – P. 647–654.

127. Towards a definition of the Haarlem genotype of *Mycobacterium tuberculosis* / K. Kremer, de R. Zwaan, van den A. Brandt [et al.] // 27th annual meeting of the European Society of Mycobacteriology, London, UK, 9-12 July. – 2006.

128. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States / K.P. Cain, S.R. Benoit, C.A. Winston [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 300, № 4. – P. 405–412.

129. Use of spoligotyping to study the evolution of the direct repeat locus by IS6110 transposition in *Mycobacterium tuberculosis* / E. Legrand, I. Filliol, C. Sola [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology.* – 2001. – Vol. 39, № 4. – P. 1595–1599.

130. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis* / S. Gagneux, K. DeRiemer, T. Van [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 8. – P. 2869–2873.

131. Variable human minisatellite-like regions in the *Mycobacterium tuberculosis* genome / P. Supply, E. Mazars, S. Lesjean [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 762–771.

132. WHO Tuberculosis Factsheet (2010/2011 TUBERCULOSIS GLOBAL FACTS). — 2010. URL: http://www.who.int/tb/publications/2010/factsheet_tb_2010.pdf

133. Wgenotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance / J.R. Glynn, K. Kremer, M.W. Borgdorff [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, N.5. – P. 736–743.

134. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review / J.R. Glynn, J. Whiteley, P.J. Bifani [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8, N. 8. – P. 843–849.

135. Why the tuberculosis incidence rate is not falling in New Zealand / D. Das, M. Baker, K. Venugopal [et al.] // *N Z Med J.* – 2006. – Vol. 119, № 1243. – P. 2248.

136. World Health Organization, Annual Meeting of the European Network for TB Surveillance in Europe, Dubrovnik, Croatia 25 – 26 May: Tech. rep.: WHO, – 2009.

137. Zwolinska K. Retroviruses-derived sequences in the human genome. Human endogenous retroviruses (HERVs) // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2006. – Vol. 60. – P. 637–652.

Научное издание

***Савилов** Евгений Дмитриевич
Синьков Вячеслав Владимирович
Огарков Олег Борисович*

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
НА ЕВРО-АЗИАТСКОМ КОНТИНЕНТЕ**
**Оценка глобального движения штаммов
генотипа «Пекин»**

Монография

Редактор Е.М. Куликова
Оператор электронной вёрстки А.В. Рябченкова

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.
Уч.-изд. л. 5,5. Тираж 300. Заказ 1/40.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.
Тел.: (3952)46-69-26. E-mail: igiuvpress@yandex.ru

