

# ВИРУЛЕНТНОСТЬ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, П.К. Яблонский

ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В обзоре приведены данные последних лет о генетических детерминантах и факторах вирулентности МБТ. Изложены механизмы адаптации патогена в организме хозяина и альтеративных проявлений. Дан анализ взаимосвязи вирулентности, лекарственной устойчивости и генетической принадлежности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Показано клиническое и прогностическое значение вирулентности возбудителя туберкулеза. Установлено, что циклические изменения вирулентности МБТ полностью совпадают с подъемом и спадом заболеваемости туберкулезом. Указаны факторы вирулентности как мишени для создания принципиально новых противотуберкулезных средств.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, вирулентность, лекарственная устойчивость, клинические проявления, эпидемиология.

## **MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS VIRULENCE**

Vishnevskiy B.I., Manicheva O.A., Yablonskiy P.K.

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** This review presents recent data on the genetic determinants and the virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). The mechanisms of adaptation of the pathogen in the host organism and alterative manifestations are described as well as the relationship of virulence, drug resistance and the genetic affiliation of MBT are analyzed in the article. It was demonstrated the clinical and prognostic significance of *Mycobacterium tuberculosis* virulence. The cyclic changes in MBT virulence coincide with the rise and fall of the incidence of tuberculosis has been established. Some virulence factors are targets to create fundamentally new anti-TB drugs.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, virulence, drug resistance, clinical manifestations, epidemiology.

## Введение

Вирулентность как степень патогенности является ключевым понятием для возбудителей инфекционных заболеваний. В классической монографии В.Г. Петровской [31] дано определение патогенности как таксономическое видовое свойство, позволяющее разделить микроорганизмы на патогенные, условно патогенные и сапрофиты; вирулентность — это синоним

патогенности, но в применении к определенным штаммам вида микроорганизмов. В современных дефинициях вирулентности возбудителей инфекций указано, что вирулентность определяется как относительная способность патогена преодолеть защитные барьеры макроорганизма. Это означает, что вирулентность зависит как от свойств самого инфекционного агента, так и от чувствительности (восприимчивости) либо иммунологической резистентности

---

### Адрес для переписки:

Вишневский Борис Израилевич  
194064, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 32,  
ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ.  
Тел.: (812) 297-16-26. Факс: (812) 237-16-26.  
E-mail: bivish@rambler.ru

### Contacts:

Boris I. Vishnevskiy  
194064, Russian Federation, St. Petersburg, Politekhnikeskaya  
str., 32, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology.  
Phone: +7 (812) 297-16-26. Fax: +7 (812) 237-16-26.  
E-mail: bivish@rambler.ru

---

### Библиографическое описание:

Вишневский Б.И., Маничева О.А., Яблонский П.К. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* // Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4, № 4. С. 319–330. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-319-330

### Citation:

Vishnevskiy B.I., Manicheva O.A., Yablonskiy P.K. *Mycobacterium tuberculosis* virulence // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2014, vol. 4, no. 4, pp. 319–330. doi: 10.15789/2220-7619-2014-4-319-330

организма-хозяина [14]. Вирулентность может колебаться в значительной степени в пределах одного вида микроорганизма. При поддержании инфекционного агента в лабораторных условиях его вирулентность часто ослабляется, что используется в производстве вакцины. Изменения вирулентности как в сторону усиления, так и ослабления можно также добиться в результате мутагенного воздействия на инфекционный агент.

Одним из основных механизмов вирулентности микроорганизмов является его способность адаптироваться к организму хозяина. Чем сильнее выражена эта способность, тем больше вероятность развития инфекции. Адаптация — интегральный признак, в основе которого лежит перестройка метаболизма микроорганизма, адекватная новым условиям его существования [15].

Помимо адаптации обязательное проявление вирулентности — это агрессия по отношению к организму хозяина, которая проявляется в интоксикации и различного рода воспалительных и некротических изменениях.

Следует подчеркнуть, что вирулентность возбудителя не существует сама по себе, но реализуется всегда только в системе хозяин—патоген и потому ее уровень самым тесным образом зависит от чувствительности или резистентности макроорганизма к данной инфекции. Более того, в дефиниции A. Casadevall и L. Pirofski [47] указано, что вирулентность является отражением результатов взаимодействий хозяин-микроб в восприимчивом организме, а не стабильная или предсказуемая черта микроорганизма. Это положение особенно актуально для вирулентности микобактерий туберкулеза, поскольку примат макроорганизма при этом заболевании не вызывает сомнений.

Тем не менее, нельзя полностью отрицать генуинные вирулентные свойства самих микобактерий, поскольку, как, например, указано в работах A. Vrba-Petch и соавт. [94, 95], трансмиссивность туберкулеза зависит не только от иммунологического статуса больного, но и от вирулентности штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, а также обнаружена повышенная вирулентность штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных городского населения (Лодзь, Польша). На это указывает и случай локальной эпидемии туберкулеза в Нью-Йорке [42], где в основном были выделены высоковирулентные *M. tuberculosis*.

В последние годы накоплен громадный материал о факторах вирулентности *M. tuberculosis*, которые кодируются различными генетическими детерминантами. Значительно меньше работ о связи вирулентности с другими основными биологическими свойствами *M. tuberculosis*

(жизнеспособность, лекарственная устойчивость, генетическая принадлежность), а также о клиническом значении этого важнейшего феномена.

## Методы исследования вирулентности *M. tuberculosis*

До настоящего времени нет одного универсального метода исследования вирулентности *M. tuberculosis*. При всей сложности взаимодействия микроба-патогена и организма-хозяина остается основным понятие, что вирулентность — это степень патогенности, то есть величина, которую можно измерить. В классических опытах исследования вирулентности на лабораторных животных (при туберкулезе это чувствительные морские свинки, мыши, хомячки, кролики, резистентные крысы) оценку вирулентности штаммов можно проводить по длительности выживаемости инфицированных животных, либо по LD<sub>50</sub> (минимальная летальная доза инфекта, вызывающая гибель 50% животных), либо по индексу морфологического поражения или высеваемости *M. tuberculosis* из органов [5, 6].

Помимо классического использования лабораторных животных, вирулентность можно изучать на клеточном уровне — в основном, на макрофагах (периферической крови, перитонеальных, альвеолярных, клеточных культур). Можно полагать, что последний метод является наиболее объективным и достоверным, так как он лишен недостатков исследований на лабораторных животных (высокая стоимость и продолжительность исследований, индивидуальные особенности животных). Тестирование цитотоксических свойств *M. tuberculosis* позволяет дать количественную оценку гибели заражаемых клеток [21]. Кроме того, использование культур клеток дает возможность определить соотношение некроз/апоптоз, определить уровень различных цитокинов, выживаемость *M. tuberculosis*. Преимущество культур клеток над животными моделями особенно выражено при проведении генетических исследований с целью определения роли и степени участия генов в патогенезе заболеваний инфекционной природы [32, 37].

В последние годы большинство работ по изучению вирулентности *M. tuberculosis* проведены на молекулярном уровне и посвящены исследованию генетических детерминант и биохимических факторов вирулентности, а также эпигенетическим исследованиям — изучению изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Исследо-

вание генетических детерминант и факторов вирулентности имеет не только фундаментальное значение. Эти факторы могут быть использованы как мишени для создания принципиально новых противотуберкулезных средств, о чем будет сказано ниже.

Наконец, о вирулентности *M. tuberculosis* можно судить по течению туберкулезного процесса у больного человека. При неуклонном прогрессировании заболевания можно предполагать, что для данного больного его аутоштамм является высоковирулентным.

## Генетические детерминанты, механизмы и факторы вирулентности *M. tuberculosis*

В наиболее полных обзорах А.А. Прозорова и др. [33, 34], I. Smith [89], М.А. Forrellad и соавт. [55] и ряде других о факторах вирулентности микобактерий туберкулезного комплекса изложены основные механизмы вирулентности, которые, в сущности, являются общими для инфекционных патогенов [31]. К ним относятся:

1. адгезия — способность микроорганизма прикрепляться к клеткам организма хозяина с помощью различных адгезинов (различных белков, тейхоевых кислот, липополисахаридов);
2. инвазия — проникновение в клетки хозяина за счет продукции определенных ферментов (гиалуронидаза, нейраминидаза), а также факторов, подавляющих клеточную защиту;
3. адаптация к условиям макроорганизма-хозяина за счет ряда механизмов, позволяющих «ускользнуть» от иммунологических факторов защиты, включая персистенцию, то есть переход в дормантное состояние [4];
4. агрессия — противостояние защитным (иммунным) факторам макроорганизма за счет продукции различных ферментов. Сюда входят протеазы (ферменты, разрушающие иммуноглобулины), коагулаза, фибринолизин, лецитиназа (действует на фосфолипиды мембран мышечных волокон, эритроцитов и других клеток хозяина), ряд других ферментов.

К повреждающим факторам относится также продукция экзотоксинов, которые у микобактерий туберкулезного комплекса не обнаружены, и эндотоксинов.

*M. tuberculosis* обладает комплексом генов, детерминирующих различные факторы вирулентности. Исследованию молекулярно-генетических механизмов вирулентности *M. tuberculosis* посвящено большое число работ,

наибольший интерес из которых представляют механизмы, выявляющие способность возбудителя противостоять воздействию факторов защиты макроорганизма.

Один из основных генетических локусов вирулентности RD1 (Region of Difference 1) играет ключевую роль в патогенности *M. tuberculosis*. Делеция этого локуса приводит к аттенуации *M. tuberculosis* [72], а внедрение его в геном BCG повышает вирулентность вакцинного штамма [84].

Хорошо известно значение липидов клеточной стенки в вирулентности *M. tuberculosis*, в частности «корд-фактор» [45], благодаря которому микроколонии выглядят в виде жгутов и кос. Некоторые компоненты клеточной оболочки микобактерий — липоарабиноманнан (LAM), фенольные гликолипиды, сульфатиды, подавляют продукцию кислородных радикалов или синтез IFN $\gamma$ , посредством которого иницируется кислородный взрыв; LAM, кроме того, останавливает слияние фаго- и лизосомы и пролиферацию Т-клеток, ингибируя тем самым бактерицидную активность макрофагов [64, 85, 89].

Ряд ферментов *M. tuberculosis* имеют непосредственное значение для вирулентности возбудителя. Одним из таких ферментов, секретруемых *M. tuberculosis*, является липидная фосфатаза SapM, которая предотвращает слияние фагосомы и поздней эндосомы, что препятствует образованию фаголизосомы и приводит к неспособности макрофага к киллингу микобактерий [93]. Существенным отличием *M. tuberculosis* является наличие гомологов гена *Rv0394c*, кодирующего белок со свойствами гиалуронидазы и хондросульфатазы, которые отсутствуют у непатогенных микобактерий [96].

Еще один способ выживания *M. tuberculosis* внутри макроорганизма — это синтез веществ, влияющих на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток хозяина. Изучению тонких механизмов взаимодействия микобактерий и иммунной системы как на организменном, так и на клеточном уровнях посвящено большое количество работ. В настоящее время происходящие при этом процессы изучены и поняты не до конца, и данные продолжают накапливаться, но необходимо отметить, что *M. tuberculosis* способны влиять на различные стороны сложных взаимодействий макро- и микроорганизма [65, 78, 86].

Одним из механизмов, используемых патогенами для избегания факторов иммунной защиты макроорганизма, является также снижение темпа размножения. Ген *MT2175* (*Rv2115c*) и ген, кодирующий белок SecA2, связаны

со скоростью роста *M. tuberculosis*, их делеция приводит к ее уменьшению [69, 70]. Важную роль в переходе *M. tuberculosis* в покоящееся состояние в иммунокомпетентном макроорганизме играет регулон DosR (Dormancy survival regulon), который главным образом обеспечивает функции, связанные с состоянием покоя возбудителя туберкулеза. Белок, кодируемый геном *hspX* уменьшает скорость размножения *M. tuberculosis in vivo* [63].

Следует отметить, что у *M. tuberculosis* существует система сенсорных киназ, в частности, DosS и DosT, которые распознают гипоксию, активные радикалы азота и кислорода, а также CO, индуцируемые клеткой иммунокомпетентного хозяина, и активируют регулон DosR, переводящий *M. tuberculosis* в латентное состояние (dormancy) [68]. Следовательно, *M. tuberculosis* способны изменять темп размножения внутри хозяина в зависимости от сложившихся условий.

Микобактерии отличаются от других патогенов тем, что у них выделен дополнительный тип секреции, известный как ESX-система [39, 49]. Особый интерес представляют секретируемые этой системой небольшие белковые факторы вирулентности, в частности ESAT-6, который считается главным белковым фактором вирулентности туберкулезных бактерий [33] и связанный с ним CFP-10. Кодируют систему секреции этих двух иммуногенных белков гены *Rv3875* и *Rv3874*, находящиеся в локусе RD1. Эти белки обладают разнообразными свойствами: они способны инактивировать макрофаги и дендритные клетки [57], предупреждать слияние фаго- и лизосомы [91] — один из важных механизмов избегания внутриклеточного киллинга. Секреция ESAT-6 микобактериями приводит к дестабилизации и лизису липосомы [54]. Результат разрушения гена *ESAT-6* — потеря способности микобактерии лизировать как эритроциты, так и макрофаги [90]. Следует отметить, что на основе микобактериального белка ESAT-6 разработана известная диагностическая проба ДИАСКИНТЕСТ. Однако необходимо указать, что в последние годы появились сообщения, что блокирование *in vitro* ESAT-6 и SFP-10 не всегда коррелирует с ослаблением вирулентности *M. tuberculosis* [48, 51]. Очевидно, что следует продолжить исследование этих важнейших микобактериальных антигенов.

Таким образом, обладая спектром генов патогенности, возбудитель экспрессирует разные гены в разные фазы инфекции. Одни гены «включаются» в ранние фазы и важны для преодоления иммунной защиты и распространения патогена в организме хозяина, другие — для выживания в латентной фазе.

## Взаимоотношение вирулентности и других биологических свойств *M. tuberculosis* и ее клиническое значение

Проблема вирулентности тесно связана с лекарственной устойчивостью (ЛУ) *M. tuberculosis*. Еще в начале 50-х гг. XX в. обнаружено, что развитие резистентности *M. tuberculosis* к изониазиду сопровождается снижением вирулентности для морских свинок [75, 76]. Что же касается вирулентности штаммов *M. tuberculosis*, монорезистентных к стрептомицину, рифампицину, канамицину или ПАСК, то в литературе об этом имеются противоречивые сведения [44, 53, 66, 80, 83]. В 70-е годы было показано, что вирулентность *M. tuberculosis*, выделенных от длительно леченных больных поли- и мультирезистентным туберкулезом даже с распространенным прогрессирующим процессом была значительно ниже, чем у впервые выявленных с ограниченными поражениями [7, 52]. Это даже позволило сделать не подтвержденный в дальнейшем вывод, что вирулентность *M. tuberculosis* не имеет клинического значения [7]. Однако в следующие годы появились работы, указывающие на сохранение вирулентности у поли- и мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* [10, 12, 21, 22, 52, 81]. D. van Soolingen и соавт. [92] при анализе 4288 клинических штаммов обнаружили сходную степень кластеризации чувствительных и устойчивых к изониазиду изолятов, что указывает на независимость трансмиссивности от устойчивости к этому препарату.

Что касается жизнеспособности *M. tuberculosis*, определяемой по критериям скорости и массивности роста, то не выявлено корреляции между этим свойством и вирулентностью возбудителя [21, 23].

Наиболее интересным является вопрос о связи вирулентности *M. tuberculosis* с различными микобактериальными генотипами. Особенно это относится к семейству Beijing/W — так называемому «пекинскому штамму», вызвавшему известную эпидемию лекарственно-устойчивого туберкулеза в Нью-Йорке в 1993 г. [43]. Многочисленными исследованиями была доказана высокая трансмиссивность и повышенная вирулентность штаммов *M. tuberculosis*, относящихся к этому семейству [9, 11, 16, 20, 21, 27, 28, 55, 71, 82]. Помимо повышенной вирулентности и трансмиссивности все исследователи отмечают высокую частоту поли- и мультирезистентности штаммов *M. tuberculosis* семейства Beijing/W. Пекинский штамм широко распространен в странах Азии, но и в России среди циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* более половины относятся к этому семейству [17, 27,

29, 38]. В широкомасштабной работе N. Casali и соавт. [47] приведены данные о секвенировании штаммов *M. tuberculosis* от 1000 российских больных туберкулезом легких, где также выявлено преобладание семейства Beijing с повышенной вирулентностью и мультирезистентностью в 48%. По данным P. Bifani и соавт. [42] имеется тенденция глобального распространения в основном мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* семейства Beijing/W с повышенной вирулентностью и трансмиссивностью. Показательно, что в работе S.C. Ribeiro и соавт. [87] выявлена более высокая вирулентность современных сублиний семейства Beijing, чем филогенетически более древних. Интересно, что аналогичные данные, но о штаммах *M. tuberculosis* семейства LAM, приведены в работе I. Mokrousov и соавт. [77]. Надо полагать, что проблема более высокой вирулентности современных сублиний семейств *M. tuberculosis* по сравнению с филогенетически более древними требует отдельного рассмотрения.

О возможных причинах широкого распространения пекинского штамма сообщается в работе M. Zhang и соавт. [97], в которой указано, что интенсивность размножения штаммов *M. tuberculosis* семейства W в 4–8 раз превышает таковую для изолятов других генотипов. В работе Черноусовой Л.Н. и др. [38] сообщается, что штаммы *M. tuberculosis* семейства W значительно различаются по вирулентности, но выявлена повышенная способность этих штаммов выживать в макрофагах вне зависимости от инфицирующей дозы, что возможно также объясняет успешность распространения этого кластера.

Ряд публикаций указывает на то, что в отличие от штаммов других генотипов, штамм *M. tuberculosis* семейства Beijing связан с более тяжелым течением туберкулезного процесса [18, 25, 35, 36].

В СПбНИИФ проведено исследование клинического и прогностического значения вирулентности *M. tuberculosis*, принадлежащих к различным генотипам, по тесту цитотоксичности (ЦТ). С этой целью были сформированы две группы больных — с высокой ЦТ ( $n = 42$ ) и низкой ЦТ ( $n = 34$ ) возбудителя, причем в обеих группах более половины штаммов *M. tuberculosis* принадлежали семейству Beijing. Исследование дало следующие результаты [24].

Соотношение ЦТ и выраженности интоксикации: при высокой ЦТ слабовыраженная интоксикация выявлена в 21,4%, интенсивная — в 18%; при низкой ЦТ — соответственно в 50,0 и 0%.

Соотношение ЦТ и распространенности процесса: при высокой ЦТ 1–2 сегмента — в 19%, двусторонний процесс — в 31%; при низкой ЦТ — соответственно 53 и 15%.

Соотношение ЦТ и характера деструкции: при высокой ЦТ начинающийся распад — в 20,5%, сформированные полости распада — в 31%; при низкой ЦТ — соответственно в 42,9 и 10,7%.

Соотношение ЦТ и бактериовыделения: при высокой ЦТ скудное бактериовыделение — в 9,5%, обильное — в 66,7%; при низкой ЦТ — соответственно в 35,3 и 30,3%.

По скорости закрытия полостей распада установлено неблагоприятное прогностическое значение высокой вирулентности *M. tuberculosis*: при высокой ЦТ закрытие полости распада — к 3 месяцам — в 16,7%, к 6 месяцам — в 57,1%, к 8 месяцам — в 76,2%; при низкой ЦТ — соответственно в 29,4; 85,0; 97,1%.

Таким образом, поскольку высоковирулентные *M. tuberculosis* обладают большей пролиферативной и метаболической активностью, то процессы, вызванные такими штаммами, сопровождаются более выраженной симптоматикой, которая обусловлена общим воздействием токсинов *M. tuberculosis* и продуктов распада тканей на функциональные системы организма.

Следует отметить, что при совместном исследовании СПбНИИФ и СПбНИИЭМ им. Пастера среди штаммов семейства Beijing выявлен подтип В0 (W148 по международной классификации), оказавшийся наиболее вирулентным. В 2007 г. количество вирулентных штаммов в подтипе В0 у впервые выявленных больных составляло 79,5%, у больных хроническим диссеминированным туберкулезом легких — 80%, в 2012 г. у впервые выявленных больных — 81,8% (исследовано 136 изолятов). При этом штамм *M. tuberculosis* генотипа В0 выделялся, как правило, у больных с тяжелым распространенным прогрессирующим процессом [24, 28]. Это также доказывает, как и в приведенных выше работах, что высокая вирулентность возбудителя туберкулеза имеет крайне неблагоприятное прогностическое значение.

В работе Андреевской С.Н. и др. [1] указано, что штамм *M. tuberculosis* W148/В0 отличался экстремально высоким уровнем экспрессии гена *hspX* (один из основных регуляторов «дормантности» *DosR*) *in vitro* и *in vivo*, что говорит о повышенной выживаемости этого субкластера. Дальнейшее глубокое изучение штамма В0 имеет большое значение, поскольку нельзя исключить возможность эпидемического распространения этого высоковирулентного и, в основном, мультирезистентного субкластера. Кроме того, если суждение о вирулентности *M. tuberculosis* по характеру туберкулезного процесса имеет скорее декларативный характер, то выявление у такого больного аутоштамма *M. tuberculosis* подтипа В0 может указывать на высокую вирулентность возбудителя и иметь неблагоприятное прогностическое значение.

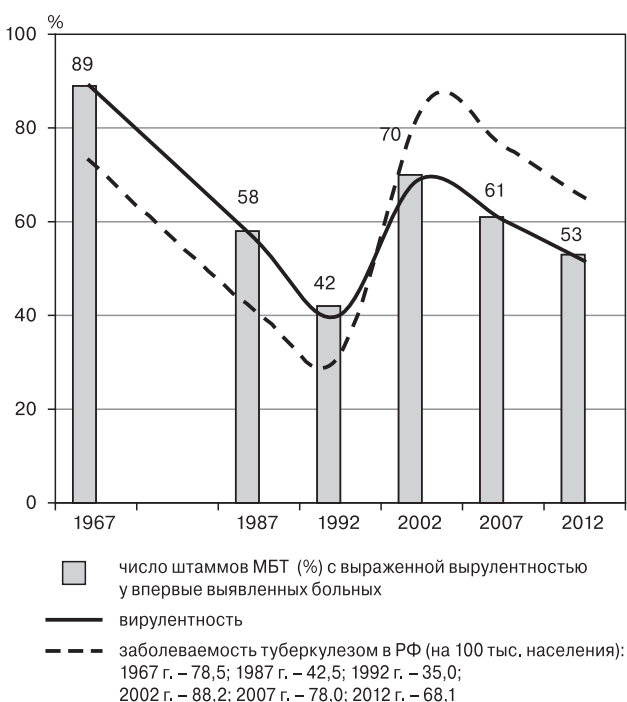
**ТАБЛИЦА. ВЫРАЖЕННАЯ ВИРУЛЕНТНОСТЬ  
*M. TUBERCULOSIS* (в %) В ПЕРИОД 1967–2012 гг.**

Этапы	Процент штаммов с выраженной вирулентностью в группах больных	
	впервые выявленные	хронический деструктивный туберкулез легких
1967 (n = 109)	88,9	42,4
1987 (n = 60)	58,0	31,0
1992 (n = 37)	42,1	25,0
2002 (n = 55)	70,2	60,8
2007 (n = 66)	61,1	50,3
2012 (n = 70)	53,0	–

### Циклические изменения вирулентности *M. tuberculosis* и их эпидемиологическое значение

Для того, чтобы оценить неоднозначные суждения о клиническом значении вирулентности целесообразно совершить небольшой исторический экскурс. В этом отношении представляют интерес длительные — в течение 45 лет — проведенные в СПбНИИФ исследования с 1967 по 2012 гг. (табл.).

Вирулентность *M. tuberculosis* в этот период была исследована различными способами: в 1967 г. — на морских свинках при подкожном заражении по методу D. Mitchison [76], в 1987 г. — на морских свинках при внутричерепном заражении по методу О.В. Гращенковой

**Рисунок. Соотношение вирулентности и заболеваемости**

и М.П. Зыкова [13], в 1992 и 2002 гг. — на белых мышках при внутривенном заражении [9], в 2007 и 2012 гг. — на культуре человеческих моноцитоподобных клеток ТНР-1 [21, 23].

При анализе приведенных в таблице данных обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на различные методы исследования, вирулентность *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, была постоянно значительно выше, чем у больных ХДТЛ даже с распространенным прогрессирующим процессом и летальным исходом у некоторых из них, причем у подавляющего большинства больных ХДТЛ наблюдалась поли- и мультирезистентность штаммов *M. tuberculosis*. Это различие особенно четко прослеживается в период 1967–1992 гг., в 2002–2007 гг. оно также сохраняется, но уже не является столь выраженным (в 2012 г. исследование вирулентности *M. tuberculosis* у больных ХДТЛ не проводилось, поскольку основное внимание было уделено больным с впервые выявленным туберкулезным процессом).

Кроме того, следует отметить циклический характер изменения вирулентности *M. tuberculosis*, как у впервые выявленных, так и у больных ХДТЛ: неуклонное снижение вирулентности вплоть до 1992 г., резкий подъем в 2002 г. и очередное снижение в 2007–2012 гг.

Из инфекционной эпидемиологии известно, что нарастание и вспышки инфекционных заболеваний сопровождаются повышением вирулентности возбудителя [3]. Однако подобные исследования в эпидемиологии туберкулеза не проводились. Можно отметить лишь исследование R. Hernandez-Pendo и соавт. [61], в которой на модели туберкулеза мышей показано, что вирулентность клинических штаммов *M. tuberculosis* из больших кластеров с частой распространенностью выше, чем спорадических клинических изолятов.

Отмеченные за 45-летний период циклические изменения вирулентности *M. tuberculosis* послужили поводом для сопоставления вирулентности возбудителя у впервые выявленных больных и заболеваемости туберкулезом в РФ (по данным из открытых источников, [30]). Результаты исследования представлены на рис. (доложены на Юбилейной научной сессии СПбНИИФ, апрель 2013).

Практически полное совпадение циклической изменчивости вирулентности *M. tuberculosis* и заболеваемости туберкулезом позволяет сделать вывод, что вирулентность может быть индикатором изменений эпидемиологических показателей на уровне отдельного региона или всей страны. Но для этого необходимо регулярное исследование вирулентности репрезентативного количества штаммов *M. tuberculosis* на про-

тяжении определенного временного периода. В настоящее время определение вирулентности *M. tuberculosis*, в том числе по наиболее оптимальному тесту цитотоксичности на культуре клеток человеческих макрофагов, является сложной и трудоемкой методикой, доступной только крупным научно-исследовательским лабораториям. Для внедрения в работу практических баклабораторий необходимо разработать новые, более простые, но надежные и достоверные методики.

## Факторы вирулентности

### *M. tuberculosis* как мишени

#### для создания принципиально новых противотуберкулезных средств

Повсеместный неуклонный рост лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и утяжеление ее структуры за счет повышения частоты множественной и широкой лекарственной устойчивости, ограниченный набор противотуберкулезных препаратов, которые остаются в своей основе неизменными последние 40 лет, требуют нового подхода к этиотропной терапии туберкулеза. Это предполагает новую парадигму создания противотуберкулезных средств, используя в качестве мишеней и некоторые факторы вирулентности микобактерий. «Возможно, что это — один перспективных путей по созданию препаратов нового типа для лечения туберкулеза, не влекущих за собой возникновения штаммов с лекарственной устойчивостью» [33].

В настоящее время в качестве мишеней для создания новых противотуберкулезных средств используются различные микобактериальные ферменты, в частности *Mycobacterium protein tyrosine phosphatase B* (mPTPB) — фактор вирулентности, необходимый для персистенции и выживания возбудителя. Разработан метод ингибирования этого фактора как потенциальное противотуберкулезное средство [60]. Кроме этого мишенью для лечения туберкулеза может быть нитронат монооксигеназа — фермент, необходимый для роста и вирулентности *M. tuberculosis*, [67] и различные протеазы *M. tuberculosis* также имеющие существенное значение для вирулентности [88].

Гликолипиды арабиногалактан и липоарабиноманнан, играющие важную роль для роста, жизнеспособности и вирулентности *M. tuberculosis* [64], и некоторые гены, имеющие отношение к метаболизму липидов, синтезу клеточной стенки, секреции протеинов, поглощению железа, окислительной стрессоустойчивости так же могут быть мишенями для новых лекарственных средств лечения туберкулеза [75].

С помощью компьютерного анализа данных литературы о свойствах белков и межбелковых связях в клетке *M. tuberculosis* G.K. Mazandu и N.J. Mulder [73] вычислили 10 наиболее перспективных мишеней для создания новых лекарственных средств.

В российском Институте общей генетики в настоящее время уже произведены успешные доклинические испытания азолотетразина TAT-395 — ингибитора микобактериальной протеинкиназы, эффективного как в отношении чувствительного, так и высокорезистентного МЛУ штамма *M. tuberculosis* [26].

## Заключение

Как видно из вышеизложенного, вирулентность *M. tuberculosis* имеет не только клиническое (патогенез, течение туберкулезного процесса и прогноз), но и эпидемиологическое значение. Можно предположить, что циклические изменения вирулентности *M. tuberculosis* могут служить индикатором для прогноза эпидемиологической ситуации по туберкулезу в отдельных регионах или в масштабе страны, но для этого требуются регулярные исследования вирулентности возбудителя на протяжении определенного временного периода.

Для проявления вирулентных свойств *M. tuberculosis* наибольшее значение имеют два феномена — это адаптация возбудителя к условиям макроорганизма-хозяина и вызываемые микобактериями повреждения (агрессия) на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях. *M. tuberculosis*, перешедшие в дормантное состояние, хотя и адаптированы к макроорганизму, сохраняются в жизнеспособном состоянии в определенной «эконише», которой для *M. tuberculosis* являются макрофаги [4], но не вызывают патологических изменений и поэтому на этом этапе жизнедеятельности не являются вирулентными, сохраняя при этом потенциальную вирулентность. Эволюционная стратегия паразитизма *M. tuberculosis* — это сочетание медленно текущей инфекции (сохранение жизни каждой отдельной бактериальной популяции) и неизбежная реактивация некоторой небольшой доли латентных популяций, обеспечивающая горизонтальную передачу инфекции [19]. По современным оценкам у 3–10% инфицированных лиц рано или поздно развивается активный туберкулезный процесс и, следовательно, 90% инфицированных — это обширный резервуар латентного туберкулеза [41], проблеме которого в настоящее время уделяется пристальное внимание.

Учитывая неуклонный рост множественной лекарственной устойчивости в мире и связан-

ный с этим кризис классической химиотерапии, новая парадигма в этиотропном лечении туберкулеза — это поиск и использование ингибиторов факторов вирулентности возбудителя для создания принципиально новых противотуберкулезных средств. Наиболее перспективным в этом отношении может быть поиск новых препаратов, нацеленных одновременно на две мишени: во-первых, на сенсорные системы *M. tuberculosis*, во-вторых — на системы, секретирующие вирулентный фактор, продуцируемый в ответ на полученный сигнал. Такие лекарства смогут нарушить способность *M. tuberculosis* как адекватно воспринимать, так

и отвечать на изменение состояния внешней для патогена среды (организма хозяина), то есть лишить *M. tuberculosis* возможности переходить в «вирулентное» состояние. Подобные препараты можно будет применять и с профилактической целью у тубинфицированных лиц при соответствующих показаниях.

Таким образом, многостороннее значение вирулентности возбудителя туберкулеза диктует необходимость его дальнейшего широкого изучения наряду с такими основными биологическими свойствами *M. tuberculosis* как жизнеспособность, лекарственная чувствительность и генетическая принадлежность.

## Список литературы/References

1. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Тимофеев А.В., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Экспрессия генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеомы, макрофагами, инфицированными *M. bovis*-BCG и *M. tuberculosis* H37Rv // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 2. С. 36–40. [Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Timofeev A.V., Larionova E.E., Chernousova L.N. Expression of genes encoding inducible subunits immunoproteosomy by macrophages infected with *M. bovis*-BCG and *M. tuberculosis* H37Rv. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 36–40. (In Russ.)]
2. Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е. Особенности экспрессии генов *isl* и *hsp X*, индуцируемых при выживании в организме хозяина, у штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 1. С. 37–41. [Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Smirnova T.G., Larionova E.E. Features of expression of gene *isl* and *hsp X*, induced in the time of survival in the host organism in *M. tuberculosis* strains cluster W. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 37–41. (In Russ.)]
3. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. М.: Медицина, 1989. 276 с. [Belyakov V.D., Yafaev R.H. *Epidemiology*. Moscow: *Medicine*, 1989. 276 p.]
4. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий / Под ред. О.В. Бухарины. М.: Медицина, 2005. 364 с. [Buharin O.V., Ginzburg A.L., Romanova Yu.M., El'Registan G.I. *Survival mechanisms of bacteria*. Ed. Buharin O.V. Moscow: *Medicine*, 2005. 364 p.]
5. Василев В.Н. Микобактериозы и микозы легких. София: Медицина и физкультура, 1971. 380 с. [Vasilev V.N. *Mycobacterioses and pulmonary mycosis*. Sofia: *Medicine and physical training*, 1971. 380 p.]
6. Вейсфейлер Ю.К. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичные микобактерии. Будапешт: Академия наук Венгрии, 1975. 335 с. [Weiszfeiler J.G. *Biology and variability of Mycobacterium tuberculosis and atypical mycobacteria*. Budapest: *The Hungarian Academy of Sciences*, 1975. 335 p.]
7. Вишневский Б.И. Клиническое значение вирулентности микобактерий туберкулеза. // Проблемы туберкулеза. 1972. № 3. С. 31–35. [Vishnevsky B.I. The clinical significance of virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 1972, no. 3, pp. 31–35. (In Russ.)]
8. Вишневский Б.И., Иванова Л.А., Колечко Н.Г., Павлова М.В., Оттен Т.Ф. Клиническое значение микобактерий туберкулеза с различными биологическими свойствами // Проблемы туберкулеза. 1991. № 4. С. 38–42. [Vishnevsky B.I., Ivanova L.A., Kolechko N.G., Pavlova M.V., Otten T.F. Clinical significance of *Mycobacterium tuberculosis* with different biological properties. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 1991, no. 4, pp. 38–42. (In Russ.)]
9. Вишневский Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф. Вирулентность микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 2002. № 10. С. 33–36. [Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V., Vasileva S.N., Mokrousov I.V., Otten T.F. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 2002, no. 10, pp. 33–36. (In Russ.)]
10. Вишневский Б.И., Оттен Т.Ф., Нарвская О.В., Вишневская Е.Б. Клиническая микробиология // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу; под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. С. 95–114. [Vishnevsky B.I., Otten T.F., Narvskaya O.V., Vishnevskaya E.B. *Clinical Microbiology* // Guidelines for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Eds.: Levashov Yu.N., Repin Yu.M. St. Petersburg: *ELBI-SPb*, 2006, pp. 95–114.]
11. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2013, № 5. С. 20–27. [Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Molecular-genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from patients with tuberculous spondylitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 5, pp. 20–27. (In Russ.)]
12. Голышевская В.И., Корнеев А.А., Черноусова Л.Н. Применение новых микробиологических технологий в диагностике туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 1995. № 6. С. 22–25. [Golyshevskaya V.I., Korneev A.A., Chernousova L.N. The use of new technologies in the microbiological diagnosis of tuberculosis. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 1995, no. 6, pp. 22–25. (In Russ.)]



13. Грашенкова О.В., Зыков М.П. Способ определения вирулентности микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. 1985. № 8. С. 3–9. [Graschenkova O.V., Zykov M.P. A method for determining the virulence of *M. tuberculosis*. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 1985, no. 8, pp. 3–9. (In Russ.)]
14. Джекобс У.Р., Блум Б.Р. Молекулярно-генетические подходы к идентификации факторов вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез. Патогенез, защита, контроль: пер. с англ.; под ред. Б.Р. Блума. М.: Медицина, 2002. С. 271–290. [Jacobs W.R., Bloom B.R. Molecular genetic approaches to the identification of virulence factors *Mycobacterium tuberculosis* // *Tuberculosis. Pathogenesis, Protection and Control*. Ed.: B.R. Bloom. Moscow: Medicine, 2002. 677 p.]
15. Домарадский И.В. Вирулентность бактерий как функция адаптации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1997, № 4. С. 16–20. [Domaradsky I.V. Virulence of bacteria as a function of adaptation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1997, no. 4, pp. 16–20. (In Russ.)]
16. Дымова Н.А., Альховиков О.И., Чередниченко А.Г., Храпов Е.А., Петренко Т.И., Филипенко М.Л. Генотипирование изолятов *M. tuberculosis*, характеризующихся широкой лекарственной устойчивостью // Вестник НГУ. 2013. Т. 11, № 1. С. 110–117. [Dymova N.A., Al'khovikov O.I., Cherednichenko A.G., Hrapov E.A., Petrenko T.I. Genotyping isolates of *M. tuberculosis*, characterized extensively drug-resistant. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Novosibirsk State University*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 110–117. (In Russ.)]
17. Исаева Т.Х., Васильева И.А., Черноусова Л.Н. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*. // Инфекц. болезни. 2011. № 2. С. 68–72. [Isaeva T.H., Vasileva I.A., Chernousova L.N. Features of the flow of newly diagnosed pulmonary tuberculosis depending on the genotype of *M. tuberculosis*. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2011, no. 2, pp. 68–72. (In Russ.)]
18. Кондакова М.Н. Клинико-генетические особенности патогенеза туберкулеза органов дыхания у подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005. 37 с. [Kondakova M.N. Clinical and genetic features of the pathogenesis of pulmonary tuberculosis in adolescents. Autoref. dr. med. sci. diss. St. Petersburg, 2011, 37 p.]
19. Кондратьева Т.К., Ажикина Т.Л., Шлеева М.О., Капрельянц А.Т., Апт А.С. Генетический контроль латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2013. № 2. С. 61–66. [Kondrateva T.K., Agikina T.L., Shleeva M.O., Kaprelyanz A.T., Apt A.S. Genetic control of latent tuberculosis infection. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolvaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2013, no. 2, pp. 61–66. (In Russ.)]
20. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Оттен Т.Ф., Мокроусов И.В., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов в ранней фазе инфекции *in vitro* // Туберкулез в России. Год 2007: Материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. М.: 2007. 124 с. [Manicheva O.A., Lasunskaja E.B., Otten T.F., Mokrousov I.V., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Virulence of *Mycobacterium tuberculosis* various genotypes in an early phase of the infection *in vitro*. In: *Tuberculosis in Russia. Year 2007. Proceedings of the VIII Congress of Russian phthisiologists*. Moscow, 2007, pp. 124.]
21. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Журавлев В.Ю., Оттен Т.Ф., Мокроусов И.В., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Лекарственная чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Проблемы туберкулеза. 2008. № 12. С. 18–22. [Manicheva O.A., Lasunskaja E.B., Zhuravlev V.Yu., Otten T.F., Mokrousov I.V., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* in relation to their viability, cytotoxicity, genotype and current process in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 2008, no. 12, pp. 18–22. (In Russ.)]
22. Маничева О.А. Проблемы лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: ускоренное культуральное выявление, контроль адекватности химиотерапии, вирулентность: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2009. 36 с. [Manicheva O.A. The problem of drug resistance *Mycobacterium tuberculosis*: rapid culture detection, the control of the adequacy of chemotherapy, virulence. Autoref. dr. biol. sci. diss. St. Petersburg, 2009, 36 p.]
23. Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Догонадзе М.З., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, № 4. С. 341–349. [Manicheva O.A., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Barnaulov A.O., Dogonadze M.Z., Otten T.F., Vishnevsky B.I. Drug resistance, viability and virulence *in vitro* *Mycobacterium tuberculosis* strains of different genotypes. *Infektsiya i immunitet = Infection and Immunity*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 341–349. (In Russ.)]
24. Маничева О.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Соловьева Н.С., Догонадзе М.З., Вязовая А.А., Мельникова Н.Н., Павлова М.В., Мокроусов И.В., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В., Шульгина М.В. Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза // Медицинский альянс. 2013. № 2. С. 29–35. [Manicheva O.A., Zhuravlev V.Yu., Barnaulov A.O., Soloveva N.S., Dogonadze M.Z., Vyazovaya A.A., Melnikova N.N., Pavlova M.V., Mokrousov I.V., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V., Shulgina M.V. The clinical significance of the complex characteristic of the causative agent of tuberculosis. *Meditsinskii al'yans = Medical Alliance*, 2013, no. 2, pp. 29–35. (In Russ.)]
25. Маркелов Ю.М., Нарвская О.В. Циркуляция штаммов возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87, № 2. С. 54–56. [Markelov Yu.M., Narvskaya O.V. The circulation of multidrug-resistant strains on the territory of the Republic of Karelia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, vol. 87, no. 2, pp. 54–56. (In Russ.)]
26. Маслов Д.А., Беккер О.Б., Мавлетова Д.А., Черноусова Л.Н., Андреевская С.А., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Даниленко В.Н. Отбор и доклинические испытания азолотетразина ТАТ-395 — противотуберкулезного вещества, ингибитора протеинкиназы PknB // Сб. тезисов II конгресса национальной ассоциации фтизиатров. Ноябрь 2013 г. СПб., 2013. 268 с. [Maslov D.A., Bekker O.B., Mavletova D.A., Chernousova L.N., Andreevskaya S.A., Rusinov G.L., Charushin V.N., Danilenko V.N. Selection and preclinical trials of azolotetrazin TAT-395 — antituberculosis agent, inhibitor of protein kinase PknB. Abstracts of the II Congress of the National Association of TB specialists. November 2013. St. Petersburg, 2013. 268 p.]

27. Мокроусов И.В. Генетическое разнообразие и эволюция *M. tuberculosis*: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2009. 42 с. [Mokrousov I.V. Genetic diversity and evolution of *M. tuberculosis*. Autoref. dr. biol. sci. diss. St. Petersburg, 2009, 42 p.]
28. Мокроусов И.В., Нарвская О.В., Вязовая А.А., Оттен Т.Ф., Вишнеvский Б.И. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *M. tuberculosis* Beijing B0/W 148 // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 10. С. 33–37. [Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A., Otten T.F., Vishnevsky B.I. Gene identification of the epidemiologically and clinically important *Mycobacterium tuberculosis* Beijing variant B0/W148. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 33–37. (In Russ.)]
29. Нарвская О.В. Молекулярная микробиология и перспективы контроля инфекционных болезней. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2007. 27 с. [Narvskaya O.V. Molecular microbiology and prospects of infectious disease control. *St. Petersburg: St. Petersburg Pasteur Institute*, 2007. 27 p.]
30. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 12. С. 49–50. [Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryaeva D.A. Monitoring of tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 12, pp. 49–50. (In Russ.)]
31. Петровская В.Г. Проблема вирулентности бактерий. М.: Медицина, 1967. 263 с. [Petrovskaya V.G. The problem of bacterial virulence. *Moscow: Medicine*, 1967. 263 p.]
32. Пинаев Г.П. Клеточные культуры в фундаментальных и прикладных исследованиях // Методы культивирования клеток: сб. ст.; под ред. Г.П. Пинаева, М.С. Богдановой. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. С. 7–22. [Pinaev G.P. Cell culture in fundamental and applied research. In: *Methods for cell culture* / Ed. G.P. Pinaev, M.S. Bogdanova. *St. Petersburg: Publishing house of Polytechnical University*, 2008, pp. 7–22.]
33. Прозоров А.А., Даниленко В.Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции // Успехи современной биологии. 2011. Т. 131, № 3. С. 227–243. [Prozorov A.A., Danilenko V.N. *Mycobacterium tuberculosis* complex: genomics, molecular epidemiology, evolutionary path. *Uspekhi sovremennoi biologii = Successes of Modern Biology*, 2011, vol. 131, no. 3, pp. 227–243. (In Russ.)]
34. Прозоров А.А., Зайчикова М.В., Даниленко В.Н. Системы генов и белков, влияющих на вирулентность микобактерий, и участие их гомологов в осуществлении конъюгации у *M. smegmatis* // Генетика. 2013. Т. 49, № 1. С. 125–141. [Prozorov A.A., Zaichikova M.V., Danilenko V.N. Systems of genes and proteins that affect the virulence of mycobacteria and participate of their homologs in the implementation of conjugation in *M. smegmatis*. *Genetika = Genetics*, 2013, vol. 49, no. 1, pp. 125–141. (In Russ.)]
35. Сапожникова Н.В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 22 с. [Sapozhnikova N.V. Features of pulmonary tuberculosis depending on the biological properties of the causative agent. Autoref. cand. med. sci. diss. St. Petersburg, 2003, 22 p.]
36. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В., Вишнеvский Б.И., Нарвская О.В. Туберкулез сегодня: особенности возбудителя, клиника и лечение // Проблемы туберкулеза. 2005. № 11. С. 6–9. Skvortzova L.A., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Tuberculosis today: features of the pathogen, clinical features and treatment. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 2005, no. 11, pp. 6–9. (In Russ.)]
37. Филатов Е.Н., Уткин О.В. Культуры клеток в моделировании инфекционных процессов // Успехи современной биологии. 2014. Т. 134, № 1. С. 19–25. [Filatov E.N., Utkin O.V. Cell culture in the simulation of infectious processes. *Uspekhi sovremennoi biologii = Advances in Modern Biology*, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 19–25. (In Russ.)]
38. Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Земскова З.С., Ларионова Е.Е. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008. № 10. С. 45–50. [Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Zemskova Z.S., Larionova E.E. Biological properties of *M. tuberculosis* strains cluster W. *Problemy tuberkuleza = Problems of tuberculosis and Lung Disease*, 2008, no. 10, pp. 45–50. (In Russ.)]
39. Abdallah A.M., Gey van Pitius N.C., Champion P.A., Cox J., Luirink J., Vandembroucke-Grauls C.M., Appelmelk B.J., Bitter W. Type VII secretion — mycobacteria show the way. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2007, vol. 5, no. 11, pp. 883–891.]
40. Bloch H. Studies on the virulence of tubercle bacilli. *J. Exp. Med.*, 1950, vol. 91, no. 2, pp. 197–217.
41. Barry C.E., Boshoff H.I., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J., Schnappinger D., Wilkinson R.J., Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol. 7, pp. 513–518.
42. Bifani P., Mathema B., Kurepina N., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *M. tuberculosis* W/Beijing family strains. *Trends Microbiol.*, 2002, vol. 10, no. 1, pp. 45–52.
43. Bifani P.J., Pilkaytis B.B., Kapur V., Stockbauer K., Pan X., Lutfey M.L., Moghazeh S.L., Eisner W., Daniel T.M., Kaplan M.H., Crawford J.T., Musser J.M., Kreiswirth B.N. Origin and interstate spread of New York city multidrug-resistant *M. tuberculosis* clone family W. *JAMA*, 1996, vol. 275, pp. 452–457.
44. Blasia A., Curci G. On the virulence of kanamycin-resistant tubercle bacilli. *Arch. Tisiol. Mal. Appar. Resp.*, 1959, vol. 14, pp. 429–437.
45. Bloch H. Studies on the virulence of tubercle bacilli. *J. Exp. Med.*, 1950, vol. 91, no. 2, pp. 197–217.
46. Casadevall A., Pirofski L. Host-pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infection and immunity*, 1999, vol. 67, no. 8, pp. 3703–3713.
47. Casali N., Nikolaevsky V., Balabanova Y., Harris S.R., Parkhill J., Brown T., Drobniewski F. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 279–286.
48. Champion P.A. Disconnecting in vitro ESX-1 secretion from mycobacteria virulence. *J. Bacteriol.*, 2013, vol. 195, no. 24, pp. 5418–5420.
49. Champion P.A., Cox J.S. Protein secretion systems in mycobacteria. *Cell. Microbiol.*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 1376–1384.
50. Chatterjee A., Saranath D., Bhattar P., Mistry N. Global transcriptional profiling of longitudinal clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* exhibiting rapid accumulation of drug resistance. *PLoS*, 2013, vol. 8, no. 1, e54717.
51. Chen J.M., Zhang M., Rybniker J., Basterra J., Dhar N., Pojer F., Cole S.T. Phenotypic profiling of *M. tuberculosis* EsPa point mutants reveals that blockade of ESAT-6 and CFP-10 secretion in vitro does not always correlate with attenuation of virulence. *J. Bacteriol.*, 2013, vol. 195, no. 24, pp. 5421–5430.

52. Clancy L.J., Kelly P., Byrn C., Costello E. The pathogenicity of *M. tuberculosis* during chemotherapy. *Eur. Resp. J.*, 1990, vol. 3, no. 4, pp. 399–402.
53. Daddi J., Lucchesi M., Manchini P., Matzeu M., Rossi P. Virulence attenuation and other biological modifications in multiple drug resistant tubercle mycobacteria. *Boll. Ist. Sieroter Milan.*, 1971, vol. 50, no. 4353, pp. 361.
54. De Jonge M.I., Pehau-Arnaudet G., Fretz M., Romain F., Bottai D., Brodin P., Honoré N., Marchal G., Jiskoot W., England P., Cole S.T., Brosch R. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 16, pp. 6028–6034.
55. De Steenwinkel J., ten Kate M., de Knecht G., Verbrugh H.A., Aarnoutse R.E., Boeree M.J., den Bakker M.A., van Soolingen D., Bakker-Woudenberg I.A. Consequences of non compliance for therapy efficacy and emergence of resistance in murine tuberculosis caused by the Beijing genotype of *M. tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 9, pp. 4937–4944.
56. Forrellad M.A., Klepp L. I., Gioffré A., Sabio y García J., Morbidoni H. R., de la Paz Santangelo M., Cataldi A.A., Bigi F. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 3–66.
57. Ganguly N., Giang P.H., Gupta C., Basu S.K., Siddiqui I., Salunke D.M., Sharma P. *Mycobacterium tuberculosis* secretory proteins CFP-10, ESAT-6 and the CFP10:ESAT6 complex inhibit lipopolysaccharide-induced NF-kappaB transactivation by downregulation of reactive oxidative species (ROS) production. *Immunol. Cell Biol.*, 2008, vol. 86, no. 1, pp. 98–106.
58. Harth G., Horwitz M. An inhibitor of exported *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase selectively blocks the growth of pathogenic *Mycobacteria* in axenic culture and in human monocytes: extracellular proteins as potential novel drug targets. *J. Exp. Med.*, 1999, vol. 189, no. 9, pp. 1425–1435.
59. He H., Hovey R., Kane J., Singh V., Zahrt T.C. MprAB Is a Stress-Responsive Two-Component System That Directly Regulates Expression of Sigma Factors SigB and SigE in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, no. 6, pp. 2134–2143.
60. He R., Zeng L.F., He Y., Wu L., Gunawan A.M., Zhang Z.Y. Organocatalytic multicomponent reaction for the acquisition of a selective inhibitor of mPTPB, a virulence factor of tuberculosis. *Chem. Commun. (Camb.)*, 2013, vol. 49, no. 20, pp. 2064–2066.
61. Hernandez-Pendo R., Marquino-Castillo B., Barrios-Pavan J., Mata-Espinosa D. Use of mouse models to study the variability in virulence associated with specific genotypic lineages of *M. tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 725–731.
62. Hu Y., Henderson B., Lund P.A., Tormay P., Ahmed M.T., Gurcha S.S., Besra G.S., Coates A.R. A *Mycobacterium tuberculosis* mutant lacking the groEL homologue cpn60.1 is viable but fails to induce an inflammatory response in animal models of infection. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 4, pp. 1535–1546.
63. Hu Y., Movahedzadeh F., Stoker N.G., Coates A.R. Deletion of the *Mycobacterium tuberculosis*  $\alpha$ -crystallin-like hspX gene causes increased bacterial growth in vivo. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 2, pp. 861–868.
64. Jankute M., Grover S., Rana A.H., Besra G.S. Arabinogalactan and lipoarabinomannan biosynthesis: structure, biogenesis and their potential as drug targets. *Future Microbiol.*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 129–147.
65. Jayachandran R., Scherr N., Pieters J. Analyzing the interaction of pathogens with the host immune system. *Immunol. Lett.*, 2009, vol. 122, no. 2, pp. 112–114.
66. Karlson A.G., Carr D.T. Effect of single and double daily doses of para-aminosalicylic acid in tuberculosis of guinea pigs. *Am. Rev. Tub.*, 1958, vol. 78, no. 5, pp. 753–759.
67. Klinkenbeg L.G., Karakousis P.C. Rv1894c is a novel hypoxia-induced nitronatemonooxygenase required for *M. tuberculosis* virulence. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 207, no. 10, pp. 1525–1534.
68. Kumar A., Toledo J.C., Patel R.P., Lancaster J.R., Steyn A.J.C. *Mycobacterium tuberculosis* DosS is a redox sensor and DosT is a hypoxia sensor. *PNAS*, 2007, vol. 104, no. 28, pp. 11568–11573.
69. Kurtz S., McKinnon K.P., Runge M.S., Ting J.P., Braunstein M. The SecA2 secretion factor of *Mycobacterium tuberculosis* promotes growth in macrophages and inhibits the host immune response. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 12, pp. 6855–6864.
70. Lamichhane G., Raghunand T.R., Morrison N.E., Woolwine S.C., Tyagi S., Kandavelou K., Bishai W.R. Deletion of a *Mycobacterium tuberculosis* proteasomal ATPase homologue gene produces a slow-growing strain that persists in host tissues. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 194, no. 9, pp. 1233–1240.
71. Lasunskaja E., Ribeiro S., Manicheva O., Gomes L.L., Suffys P.N., Mokrousov I., Ferrazoli L., Andrade M.R., Kritski A., Otten T., Kipnis T.L., da Silva W.D., Vishnevsky B., Oliveira M.M., Gomes H.M., Baptista I.F., Narvskaya O. Emerging multi-drug resistant *M. tuberculosis* strains of the Beijing genotype circulating in Russia express a pattern of biological properties associated with enhanced virulence. *Microbes Infect.*, 2010, no. 12, pp. 467–475.
72. Lewis K.N., Liao R., Guinn K.M., Hickey M.J., Smith S., Behr M.A., Sherman D.R. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacilli Calmette-Guérin attenuation. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 187, pp. 117–123.
73. Mazandu G.K., Mulder N.J. Generation and analysis of large-scale data-driven *Mycobacterium tuberculosis* functional networks for drug target identification. *Adv. Bioinformatics*, 2011.
74. Mestre O., Hurtado-Ortiz R., Dos Vultos T., Namouchi A., Cimino M., Pimentel M., Neyrolles O., Gicquel B. High throughput phenotypic selection of *Mycobacterium tuberculosis* mutants with impaired resistance to Reactive oxygen species identifies genes important for intracellular growth. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 1, p. e53486.
75. Middlebrook G., Cohn M.L. Some observations on the pathogenicity of isoniazid-resistant variants of tubercle bacilli. *Science*, 1953, vol. 118, no. 3063, pp. 297–299.
76. Mitchison D.A. Tubercle bacilli resistant to isoniazid: virulence and response to treatment in guinea pigs. *Brit. Med. J.*, 1954, no. 4854, pp. 128.
77. Mokrousov I., Vyazovaya A., Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary markers. *J. Bacteriol.*, 2014, vol. 196, no. 10, pp. 1833–1841.
78. Mueller P., Pieters J. Modulation of macrophage antimicrobial mechanisms by pathogenic mycobacteria. *Immunobiology*, 2006, vol. 211, no. 6–8, pp. 549–556.
79. Mukhopadhyas S., Nair S., Gosh S. Pathogenesis in tuberculosis: transcriptomic approaches to unveiling virulence mechanisms and finding new drug targets. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 463–485.

80. Murata T. Studies on the virulence of streptomycin-resistant tubercle bacilli. *Kekkaku*, 1953, vol. 68, no. 3, pp. 342–371.
81. Ordway D.J., Sonnenberg M.G., Donahue S.A., Belisle J.T., Orme I.M. Drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* exhibit a range of virulence for mice. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 2, pp. 741–743.
82. Parvati I., van Crevel R., van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the M. tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, no. 2, pp. 103–111.
83. Paunesku E., Algeorge G., Eskenasy A. Tipurimetabolice de virulentasi de chimiorezistentia la mycobactrii. *Probl. Tuberc. (Buc.)*, 1964, no. 4, pp. 141–146.
84. Pym A.S., Brodin P., Brosch R., Huerre M., Cole S.T. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 46, pp. 709–717.
85. Rajni, Rao N., Meena L.S. Biosynthesis and virulent behavior of lipids produced by *Mycobacterium tuberculosis*: LAM and cord factor: an overview. *Biotechnol. Res. Int.*, 2011.
86. Rama R.A., Satchidanandam V. An approach for studying the mediators of pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biosci.*, 1996, vol. 21, no. 3, pp. 413–421.
87. Ribeiro S.C., Gomes L.L., Amaral E.P., Andrade M.R., Almeida F.M., Rezende A.L., Lans V.R., Caravalno E.S., Auffys P.N., Mokrousov I., Lasunskaja E.B. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineages of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineages. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 7, pp. 2615–2624.
88. Roberts D.M., Personne G., Ollinder J., Parish T. Proteases in M.tuberculosis pathogenesis: potential as drug targets. *Future Microbiol.*, 2013, vol. 8, no. 5, pp. 621–631.
89. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clinic. Microbiol. Reviews*, 2003, vol. 16, no. 3, pp. 463–496.
90. Smith J., Manoranjan J., Pan M., Bohsali A., Xu J., Liu J., McDonald K.L., Szyk A., LaRonde-LeBlanc N., Gao L.Y. Evidence for pore formation in host cell membranes by ESX-1-secreted ESAT-6 and its role in *Mycobacterium marinum* escape from the vacuole. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, pp. 5478–5487.
91. Tan T., Lee W.L., Alexander D.C., Rosenkrands I., Rigouts L., Andersen P., Mijs W., van Dissel J.T., van Soolingen D. The T-6/CFP-10 secretion system of *Mycobacterium marinum* modulates phagosome maturation. *Cell. Microbiol.*, 2006, vol. 8, no. 9, pp. 1417–1429.
92. Van Soolingen D., de Haas P.E.W., van Doorn H.R., Kuijper E., Rinder H., Borgdorff M.W. Mutations at amino acid position 315 of the katG gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 182, no. 6, pp. 1788–1790.
93. Vergne I., Chua J., Lee H.-H., Lucas M., Belisle J., Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *PNAS*, 2005, vol. 102, no. 11, pp. 4033–4038.
94. Vrba-Pech A., Fol M., Kowalewicz-Kuibat M., Krawczyk M., Kwiatkowska S. Virulence of clinical M. tuberculosis strains in Lodz, Poland. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2013, vol. 17, no. 8, pp. 1082–1087.
95. Vrba-Pech A., Fol M., Krawczyk M., Kowalewicz-Kulba M., Kwiatkowska S. Clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the population in Lodz, Poland stimulated macrophages to the lower production on IL-12 and NO when compared to the virulent H37Rv strain. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2014, vol. 94, no. 4, pp. 383–388.
96. Yuan X., Chen L., Deng X., Cao J., Yu S., Quankai W., Pang H., Liu S. Characterization of Rv0394c gene encoding hyaluronidase and chondrosulfatase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*, 2013, vol. 93, no. 3, pp. 296–300.
97. Zhang M., Gong J., Yang Z., Samten B., Cave M.D., Barnes P.F. Enhanced capacity of a widespread strain of *Mycobacterium tuberculosis* to grow in human macrophages. *J. Infect. Dis.*, 1999, vol. 179, no. 5, pp. 1213–1217.

**Авторы:**

**Вишнеvский Б.И.**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Маничева О.А.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Яблонский П.К.**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ СПб НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Vishnevskiy B.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head Researcher of St. Petersburg Research Institute Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Manicheva O.A.**, PhD, MD (Biology), Leading Researcher of St. Petersburg Research Institute Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Yablonskiy P.K.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director of St. Petersburg Research Institute Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.06.2014  
Отправлена на доработку 27.07.2014  
Принята к печати 28.08.2014

Received 26.06.2014  
Revision received 27.07.2014  
Accepted 28.08.2014