

УДК 579.861.1: 579.25

Е. Т. АЙМУРЗАЕВА, Т. Д. УКБАЕВА, Л. М. МИХЕЕВА, Д. М. АЙМУРЗАЕВА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ NEISSERIA MENINGITIDIS И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВНУТРИВИДОВОМУ ТИПИРОВАНИЮ МЕНИНГОКОККОВ

(Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова)

Приведены современные литературные данные о генетических свойствах менингококка, выделенного от больных и носителей. Штаммы менингококка, изолированные от больных, были более патогенны и вирулентны, чем выделенные от носителей. Показано, что развитие молекулярной биологии дало возможность разработки эффективных методов внутривидового типирования штаммов менингококка на основе генетического анализа выделенных патогенных агентов. Представлены данные по поиску маркеров вирулентности менингококков, в основном серогруппы В, которые вызывают подъемы заболеваемости менингококковой инфекции на Кубе и в ряде стран Европы.

Исследования геномного полиморфизма возбудителей бактериальных инфекций – новое направление в изучении генотипической характеристики структуры популяции возбудителей, причем полученные результаты могут помочь в расшифровке молекулярных механизмов адаптивной изменчивости микроорганизмов, выявлению циркуляции эпидемических штаммов в различных коллективах. В настоящее время наиболее удобными подходами при анализе бактериальных штаммов – возбудителей различных инфекций являются исследования внехромосомных ДНК (плазмидный анализ), геномного полиморфизма хромосомной ДНК с помощью оценки рестрикционного профиля или распределения повторяющихся последовательностей, а также зондирования бактериального генома с помощью специфических ДНК- и РНК-зондов [1].

Развитие молекулярной биологии и генной инженерии дало возможность подойти вплотную к созданию эффективных методов внутривидового типирования возбудителей на основе анализа их генома. В отличие от фенотипических методов они позволяют дифференцировать близкородственные микроорганизмы и обнаруживать индивидуальные генотипические особенности отдельных штаммов. В настоящее время общепризнано использование плазмидного анализа для внутривидового типирования штаммов различных микроорганизмов [2].

Интерес к изучению генетических свойств *N. meningitidis* связан с поиском маркеров вирулентности менингококков преимущественно серогруппы В, обладающих значительной антигенной гетерогенностью и обусловивших эпидемические подъемы заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) в ряде стран Европы, на Кубе и других регионах [3].

Основные исследования патогенности *N. meningitidis* проведены на наиболее вирулентных штаммах, вызывающих генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ). Известно, что ГФМИ чаще вызывают менингококки серологических групп (по капсульному полисахариду) А, В, С, а возбудители других серогрупп встречаются обычно у носителей. Однако и от них нередко выделяются менингококки «эпидемических» серогрупп. Это относится и к еще более разнообразным серологическим разновидностям – серотипам и субтипам внутри серогрупп [4].

Показано, что «эпидемические» штаммы часто имеют весьма определенную серо-/субтипологическую характеристику [5, 6].

В основу деления штаммов менингококков на серо- и субтипы положены серологические различия основных белков наружной мембраны (ОБНМ), которые подразделяются на классы в зависимости от молекулярного веса. Серотипы определяют ОБНМ классов 2 и 3 (мол.м. 37–42 кД), а субтипы антигены Р1 – класса 1 (мол.м. 46±1кД) [3, 7].

В последнее время в целях генотипирования менингококков применяется метод мультилокусного энзимного электрофореза (МЭЭФ), позволяющий определить частоту мультилокусных генотипов и оценить родственные взаимоотношения между индивидуальными штаммами менингококков [8].

По мнению Selander et al. [9], несомненным достоинством (МЭЭФ) является то, что вариации в подвижности энзимов соотносятся с аллельной вариацией специфических генов, кодирующих определенные протеины. Вместе с тем демонстрируемый полиморфизм энзимов селективно нейтрален или почти таковой и, следовательно, минимально подвержен эволюционной конвергенции.

Olyhoek et al. [10] исследовали коллекцию из 423 штаммов серогруппы А, выделенных в 1915–1983 гг. при 23 эпидемиях и вспышках МИ, а также в межэпидемические периоды, и в МЭЭФ на основании 7 энзимов выявили 34 энзимотипа (ЭТ), принадлежавших к 21 клону. Были обнаружены 7 доминирующих клонов, ответственных за эпидемические вспышки заболеваемости МИ с 1915 г.; 5 клонов (I-1, I-3, II-2, III-1, IV-1) охватывали 93% выделенных штаммов, а к клону I-1, который характеризовался как пандемический, принадлежали 50% штаммов, выделенных во время эпидемии в Северной Африке, Средиземноморье, Канаде, США, Бразилии, Голландии, Нигерии, Руанде.

Все клоны менингококков серогруппы А относились к серотипам 4 и 21, однако пандемию конца 1960-х и начала 1970-х гг. вызвал клон III-1, характеризующийся субтипом P1.x,9 и рядом определенных серологических маркеров. «Резидентный» для африканского «менингитного пояса» клон IV-1 содержал P1.7 и другие антигенные маркеры. Клон III-1 в 1960-е гг. обусловил эпидемию в Китае, а в начале 1970-х гг. был обнаружен как возбудитель эпидемии в Финляндии и Норвегии, а затем в Бразилии. Выделенные в бывшем СССР в 1970-е гг. штаммы серогруппы А, изученные Achtman et al. [5], также относились к клону III-1. Это позволило авторам считать, что перенос пандемии из Китая в Европу и Америку прошел через СССР.

Известно, что за вспышки 1970–1980 гг. в Европе и Америке ответственны сульфамидорезистентные штаммы серогруппы В серотипов 4,

15 и субтипов P1.3,6; P1.7; P1.16, а также штаммы серогрупп В и С с типовой формулой 2a:P1.2 [6].

Генотипический состав популяции *N. meningitidis* варьирует в зависимости от географического региона и времени, но в определенные периоды некоторые ЭТ могут иметь весьма широкое межконтинентальное распространение. Так, комплекс ЭТ-5, по-видимому, сформировался недавно и стал ведущим в популяции менингококков в 1980-е гг., распространяясь первоначально в Северо-Западной Европе с севера на юг [8].

Наиболее тяжелые случаи менингита во Франции были вызваны штаммами C:2a:P1.2, тогда как у носителей преобладали штаммы В серотипов 4 и 14 [11].

Вспышки в Норвегии и Дании были вызваны штаммами серогруппы В серотипа 15 субтипа 16 (B:15:P1.16) [12].

В неэпидемические периоды штаммы серогруппы В были разнообразны по серосубтиповой характеристике без абсолютного преобладания какого-либо одного серотипа. Это наблюдалось в Австралии [13].

Исследование клональных свойств штаммов серогруппы А, выделенных от больных в течение и после эпидемии в Гамбии в 1982–1983 гг., выявило их однородность, штаммы принадлежали к единственному клону IV-1, серотипу 4, субтипу P1.7 и имели одинаковую картину рестрикции ДНК и чувствительность к антибиотикам [14].

Состав серотиповых антигенов менингококков, выделенных в СССР и Республике Куба, изучали А. А. Демина с соавт. [15]. При исследовании серотиповых антигенов в штаммах менингококков, выделенных от больных и носителей в СССР, выявлено преобладание серотипа 2. Значительное число штаммов менингококков группы В, выделенных от больных в Республике Куба, имело широкий спектр типовых антигенов. Преобладали типы белковой природы – 1, 2, у большого числа штаммов установлена типовая принадлежность липополисахаридной природы – 4, 5, 8.

Последняя эпидемия МИ характеризуется необычной эпидемической ситуацией, вызванной менингококками серогруппы В. Различают два эпидемиологических типа МИ этой этиологии: эпидемический и неэпидемический. В связи с этим важное значение приобретает изучение биологических свойств возбудителя и в первую

очередь выявление маркеров вирулентности. Это понятие включает ряд фено- и генотипических признаков: некоторые специфические белки наружной мембраны клетки –2, 2a, 2b, 15, 4 [7].

При исследовании 124 штаммов *N. meningitidis* Weis, Lind [16] сравнивали приемлемость, воспроизводимость и дифференцирующую ценность двух методов генотипирования: мультилокусного энзимного электрофореза (МЭЭФ) и определения фингерпринтов по ДНК (Ф–ДНК). Оба генотипических метода оказались применимы для всех исследованных штаммов *N. meningitidis* и обеспечивали воспроизводимые результаты. Инвазивные штаммы входили в кластеры, объединяемые общим фенотипом, но при генетической маркировке носительских штаммов выявляли по несколько клонов внутри одной серологической разновидности. К единым энзимотипам принадлежали 37 сульфамидорезистентных штаммов (из 40) В:15:P1.16 и 15 (из 20) С:2a:P1.2 принадлежали

Mirelli et al. [17] провели генетический анализ последовательностей генных аллелей, кодирующих Ора-белки (белок мутности) и протеазы, на большой коллекции штаммов менингококка серогруппы А, выделенных в разных странах, в том числе в России. Авторы сделали вывод, что подгруппы (ПГ) III, IV-1 и IV-2 происходят от общего предка, существовавшего в XIX в. Штаммы менингококка серогруппы А, выделенные в 1960-е гг. (ПГ III и IV-1) и в 1917 г. (ПГ IV-2), имели общий кусок последовательностей (10,5 кБ), охватывающий пять различных хромосомных локусов. В последующие 20–30 лет в результате мутаций, транслокаций или привноса ДНК от других нейссерий эти гены изменились, что свидетельствует о высокой частоте микроэволюции бактерий в природе. Некоторые варианты менингококка серогруппы А быстро исчезли, некоторые укрепились на месяцы и годы.

В коллекции, состоящей из 503 выделенных изолятов *N. meningitidis* подгруппы III Zhu et al. [18], исследовали генетическую вариабельность в 6 полиморфных локусах. Идентифицированы 9 «генооблаков», которые состояли из генотипов, выделенных неоднократно, и 48 генотипов, которые встречались редко. Эти «генооблака» вызвали три пандемические волны менингита с середины 1960-х гг. Последняя волна была импортирована из Восточной Азии в Европу и Африку в

середине 1990-х гг. Многие генотипы представляют собой спасающиеся варианты (СВ), которые являются результатом позитивной селекции, обусловленной популяционным (коллективным) иммунитетом. Несмотря на позитивную селекцию, большинство СВ менее приспособлено, чем их родители. Конкуренция между генотипами по приспособленности вызывает значительные изменения состава популяции за короткие промежутки времени.

Astion, Caugant [19] исследовали 301 культуру *N. meningitidis* серогруппы В, выделенных во время подъема заболеваемости из спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови больных в Канаде в 1994–1996 гг. Культуры типировали путем МЭЭФ по общепринятой методике. Наиболее частыми комбинациями серотипа и субтипа были 4:P1.14; 14:P1.16; НТ:P1.16 и 15:P1.16. Отдельные серотипы также были неоднородны по ЭТ, как и почти весь набор штаммов в целом.

Decousset et al. [20] использовали новую методику секвенирования множественных локусов для типирования *N. meningitidis* с целью характеристики штаммов, выделенных в Африке в 1998 г. Штаммы, выделенные в Чаде, Нигере и Сенегале, были А:4:pС:9 и относились к клону III-1 или подгруппе III. Штаммы, выделенные в Мадагаскаре и в Новой Каледонии, были В:15:P1.7,16 и относились к комплексу ЭТ-5. Для каждого штамма сравнивали последовательности 7 генов с различными аллелями, чтобы отнести эти штаммы к одному из 80 описанных типов последовательностей (ST1-ST80). Штаммы из Нигера и Сенегала относились к ST5, а 2 штамма из Чада – к ST7. У 2 мадагаскарских штаммов и 4 штаммов из Новой Каледонии профиль последовательностей был ближе всего к ST32 с отличиями одной или нескольких пар оснований в 3 разных локусах. Авторы считают, что данный метод исследования может стать новой референс-методикой для эпидемиологического изучения *N. meningitidis* на мировом уровне [20].

Менингококковая инфекция в Чехии встречается редко и вызывается *N. meningitidis* серогруппы В. Появившийся в 1993 г. новый для страны клон *N. meningitidis* группы С С:2a:P1.2,5, относящийся к энзимотипу ЭТ15/37, изменил ситуацию. В 1995 г. впервые выявлен вариант этого ЭТ – В:2a:P1.2,5. Иммунитет населения к этим клонам был низким, и в 1996 г. наметился рост заболе-

ваемости МИ. Для выявления уровня иммунитета к *N. meningitidis* Kriz et al. [21] использовали определение бактерицидных антител в сыворотках крови, ежегодно собираемых Национальным серум-банком в различных районах страны. Параллельно вели обследование населения на носительство. Полученные результаты авторы сравнивали с данными подобного обследования в 1989 г. Отмечено увеличение числа лиц с антителами к *N. meningitidis* группы А (А:4,21:Р1.10), особенно у детей. Эти антитела встречались в 90% во всех возрастных группах. Антитела к *N. meningitidis* групп В и С клона 2а:Р1.2,5 встречались реже и преимущественно у взрослых. Носительство *N. meningitidis* выявлено в 20,1% во всех возрастных группах с преобладанием серогрупп С (45,8%) и В (45,8%). Серогруппа А почти не встречалась.

Tribe et al. [22] провели серологический и молекулярный анализ 461 штамма *N. meningitidis*, вызвавшего болезнь в 1999–2000 гг. в штате Виктория (Австралия). К 2000 г. отмечен рост заболеваемости МИ до 3,44 на 100 000 (против 1,29 в 1998). При этом *N. m.* серогруппы С составили свыше 50% (против 17% в 1998 г., когда преобладала, как и ранее, серогруппа В). Сейчас доминировал новый серологический фенотип С:2аР1.4, что соответствовало по генотипу *PorA VR* – варианту 7-2,4. По профилю аллелей «домашних генов» 9 и 10 подобных изолятов *N. meningitidis* отнесены в мультилокусном типировании-секвенировании к СТ-11, что характерно для энзимотипа ЭТ-15, вариант которого уже вызвал вспышки МИ в Канаде, Чешской Республике и Греции.

Tsang et al. [23] исследовали 289 штаммов *N. meningitidis*, выделенных из стерильных клинических образцов в 2001 г. Серо- и субтипирование осуществляли в ИФА с моноклональными антителами. Все штаммы были изучены в мультилокусном электрофорезе (МЛЭФ). Из них 173 штамма отнесены к серогруппе С, 70 – к серогруппе В, 30 – к серогруппе У, 10 – к серогруппе W-135. В ряде провинций, на фоне роста заболеваемости, вызванной серогруппой С, вспышки *N. meningitidis* – инфекции были вызваны серовариантом С:2а:Р1.2,5 ЭТ-15, который считается гипервирулентным. В двух провинциях выявлен новый для страны вариант С:2а:Р1.1,7. Штаммы серогруппы В были очень разнообразны по серо- и субтипам; 14,5% не удалось

уложить ни в серотип, ни в субсеротип. В серогруппе У 17 штаммов имели типовой антиген 2с, 8 – антиген 14; серосубтипы были Р1.5 и Р1.2.5 (при серотипе 2с). В серогруппе W-135 8 из 10 штаммов были нетипируемыми и относились к субтипу Р1.6.

При исследовании на генетическом уровне исследователями используются различные модификации ПЦР. К этой группе методов относится ПЦР-амплификация со случайными праймерами (RAPD) или праймерами, комплементарно повторяющимся последовательностям. Впервые RAPD-типирование проведено Haas et al. [24].

Mery et al. [25] изучали выделенные штаммы *N. meningitidis* с помощью методики произвольной амплификации полиморфной ДНК или RAPD в референс-лабораториях африканского «менингитного пояса». Эта методика позволила авторам сравнить фрагменты ДНК, амплифицированных в ПЦР, в которой используют фрагменты из 10–15 нуклеотидов, случайно гибридизирующихся на бактериальном геноме. После отбора фрагментов эта методика позволила подтвердить идентичность штаммов, выделенных в ходе одной эпидемии. Недавно выделенные в Африке эпидемические изоляты были отнесены к клону III-I, или подгруппе III, ответственной за все эпидемии начиная с 1988 г., поскольку их профили были идентичны таковому референс-штамму подгруппы III.

В последние годы все большее значение приобретают методы, основанные на использовании прямого сравнения последовательностей нуклеотидов определенных частей генома микроорганизмов. Одним из них является метод мультилокусного сиквенс-типирования (MLST). Сегодня из всех применяемых методов MLST дает самый высокий уровень дифференциации штаммов [24].

Мультилокусное типирование-секвенирование (МЛТС) Kriz et al. [26] применяли при исследовании четырех образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), полученных от больных с подозрением на генерализованную инфекцию, вызванную *N. meningitidis*. Бактериологические методы исследования этих образцов и латекс-агглютинация дали отрицательный результат. Использовали ПЦР с 14 праймерами, открывающими общую ДНК бактерий, а также ДНК, специфическую для различных возбудителей менингита, в том числе *N. meningitidis* разных серо-

групп. Во всех 4-х образцах СМЖ методом МЛТС выявлены *N. meningitidis* серогрупп В и С, причем типы последовательностей двух *N. meningitidis* серогруппы В были разными, а два *N. meningitidis* серогруппы С оказались идентичны друг другу и соответствовали комплексу ЭТ75/37. Даны типы семи последовательностей, характерные для этих возбудителей.

Мультилокусное секвенирование-типирование *N. meningitidis* позволило выявить гипервирулентные клоны ST-8 и ST-11 комплексы, ответственные за распространение заболеваний, вызванных *N. meningitidis* серогруппы С, во многих странах. Оба клона сходны благодаря близости белков *PorA* и *PorB* (2-го класса); они имеют 3 общих аллеля в 7 локусах. Гибридизация ДНК-ДНК выявила, что для двух клонов специфична система рестрикции-модификации, обозначаемая как *NmeD1*. К эндонуклеазе *NmeD1* были приготовлены моноклональные антитела (МКАт), которые выявляли в лизатах клеток *N. meningitidis* белок с мол. массой 40 кД в дот-блоттинге. Эта реакция оказалась специфична при выявлении штаммов *N. meningitidis*, содержащих *NmeD1*. Приготовленные МКАт рекомендованы для быстрого выявления штаммов *N. meningitidis*, относящихся к клонам ST-8 и ST-11 комплексам, преимущественно в референс-лабораториях [27].

Метод цельноклеточного иммуноферментного анализа (ЦК-ИФА), рекомендованный А. А. Деминой и И. С. Королевой [28] для типирования менингококков, обеспечивали достаточно полную информацию о специфических белках 1-, 2- и 3-го классов возбудителя. Авторы исследовали 72 штамма *N. meningitidis*, выделенные из СМЖ и крови больных, и 3 штамма из носоглотки здоровых лиц, контактировавших с больным МИ; среди культур преобладали штаммы, выделенные в 1988–1990 гг. Типо-субтипирование методом ЦК-ИФА исследованных штаммов позволило в 62,5% случаев определить специфическую типовую или субтипическую принадлежность штаммов менингококков.

Alexander et al. [29] сконструировали кассету универсальных скоростей включения (UROS). Используя эту кассету, авторы продемонстрировали гетерологичную ДНК, положительно влияющую на фазовые вариации через менингококковый геном. Частота UROS-фазовых вариаций

также увеличивалась в присутствии нейссерийных ДНК.

Изучение геномного полиморфизма ДНК возбудителей МИ с использованием молекулярно-генетических методов, приемов микробиологии и эпидемиологии, несомненно, окажется полезным и при решении прикладных проблем инфектологии, в частности при разработке диагностических тест-препаратов [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шагинян И.А., Гинцбург А.Л. Геномный полиморфизм возбудителей бактериальных инфекций // Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. 1991. № 12. С. 3-9.
2. Антонов В.А., Илюхин В.И. Молекулярно-биологические подходы к диагностике и внутривидовому типированию возбудителей сапа и мелиоидоза // Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. 2005. № 2. С. 4-5.
3. Кухтевич Е.В. Генетические подходы к изучению менингококков // ЖМЭИ. 1992. № 11-12. С. 62-65.
4. Горлина М.Х., Костюкова Н.Н., Мильдзихова И.Б. и др. Серотипы и субтипы *Neisseria meningitidis*, циркулирующих среди бактерионосителей в Москве (1989-1991 гг.) // ЖМЭИ. 1994. Август-сентябрь. С. 44-48.
5. Achtman M., Kusecek B., Morelli G. et al. // A comparison of the variable antigens expressed by clone IV-1 and subgroup III of *Neisseria meningitidis* serogroup A // J. Infect. Dis. 1992. V. 165, N 1. P. 53-68.
6. Caugant D.A., Mokka L.F., Frasch C.E. et al. Genetic structure of *Neisseria meningitidis* populations in relation to serogroup, serotype, and outer membrane protein pattern // J. Bacteriol. 1987. V. 169, N 6. P. 2781-2792.
7. Frasch C.E., Zollinger W.D., Poolman J.T. et al. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes // Rev. infect. Dis. 1985. V. 7, N 4. P. 504-510.
8. Gaugant D.A., Froholm L.O., Bovre K. et al. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83, N 13. P. 4927-4931.
9. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematics // Appl. Environ. Microbiol. 1986. V. 51, N 5. P. 873-884.
10. Olyhoek T., Crowe B.A., Achtman M. et al. Clonal population structure of *Neisseria meningitidis* serogroup A isolated from epidemics and pandemics between 1915 and 1983 // Rev. Infect. Dis. 1987. V. 9, N 4. P. 665-692.
11. Riou J.Y., Poolman J.T., Auriol J. et al. Sero-subtyping of group B, C, Y and A meningococci isolated in France in 1988 // Ann. Biol. Clin. 1990. V. 48(4). P. 227-231.
12. Samuelsson S., Ege P., Berthelsen L., Lind I. et al. An outbreak of serogroup B:15:P1.16 meningococcal disease, Frederiksberg County, Denmark, 1987-1989 // Epidemiol. and Infection. 1992. V. 108, N 1. P. 19-30.
13. Ashton F.E., Ryan A., Diana B.B., Hansman D. et al. Serotype distribution of meningococci isolated in South Australia 1971 through 1980 // Can. J. Microbiol. 1984. V. 30, N 10. P. 1289-1291.

14. Crowe B.A., Wall R.A., Kusecek B. et al. Clonal and variable properties of *Neisseria meningitidis* isolated from cases and carriers during and after an epidemic in The Gambia, West Africa // *J. Infect. Dis.* 1989. V. 159, N 4. P. 686-700.
15. Демина А.А., Королева И.С., Камна К., Паюте Х. Серотипы менингококков, выделенные в СССР и Республике Куба // *ЖМЭИ.* 1984. № 8. С. 52-55.
16. Weis N., Lind I. Epidemiological markers in *Neisseria meningitidis*: An estimate of the performance of genotyping vs phenotyping. // *Scand. J. Infect. Diseases.* 1998. V. 30, N 1. P. 69-75.
17. Mirelli G., Molorny B., Muller K. et al. Clonal descent and microevolution of *Neisseria meningitidis* during 30 years of epidemic spread. // *Mol. Microbiol.* 1997. V. 25, N 6. P. 1047-1064.
18. Zhu P., Ende A., Faush D. et al. Fit genotypes and escape variants of subgroup III *Neisseria meningitidis* during three pandemics of epidemic meningitis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2001. 98. N 9. P. 5234-5239.
19. Astion F.E., Caugant D. A. The panmictic nature of *N. meningitidis* serogroup B during a period of endemic disease in Canada // *Can. J. Microbiol.* 2001. V. 47, N 4. P. 283-289.
20. Decousset L., Nicolas P. Caracterisation par «Multilocus Segueuce Typing» de souches de *Neisseria meningitidis* isolees en Afrique et en Nouvelle-Caledonie en 1998: Rapp. беме actual. Pharo "Grand. Endemies Afr.", Marseille, 3-4 sept. 1999 // *Med. trop (France).* 1999. V. 59, N 2. Suppl. P. 77.
21. Kriz P., Kriz B., Svandova E., Musilek M. Antimeningococcal herd immunity in the Czech Republic – influence of an emerging clone, *Neisseria meningitidis* ET-15/37 // *Epidemiol. and Infec.* 1999. V. 123, N 2. P. 193-200.
22. Tribe D.E., Zaia A.M., Griffith J.M. et al. Increase in meningococcal disease associated with the emergence of a novel ST-11 variant of serogroup C *Neisseria meningitidis* in Victoria, Australia, 1999-2000 // *Epidemiol. and Infec.* 2001. V. 128, N 1. P. 7-14.
23. Tsang R.S.W., Squires S.G., Tam T.W.S. Characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive meningococcal disease cases in Canada in 2001 // *Can. J. Microbiol.* 2003. V. 49, N 10. P. 633-638.
24. Haas A., Melder A., Smith-Vaughan H. et al. RAPD analysis of isolates of *Burkholderia pseudomallei* from patients with recurrent melioidosis // *Epidemiol. Infect.* 1995. V. 115, N 1. P. 115-121.
25. Mery S., Tolou H., Nicolas P. Evaluation de la technique RAPD pour la comparaison de souches de *Neisseria meningitidis* A // *Med. trop.* 1998. V. 58, N 2. Suppl. P. 58.
26. Kriz P., Kalmusova J., Felsberg J. Multilocus sequene typing of *Neisseria meningitidis* directly from cerebrospinal fluid // *Epidemiol. and Infec.* 2002. V. 128, N 2. P. 157-160.
27. Claus H., Weinand H., Frosch M., Voleg U. Identification of the hypervirulent lineages of *Neisseria meningitidis*, the ST-8 and ST-11 complexes by using monoclonal antibodies specific to Nme D1 // *J. Clin. Microbiol.* 2003. V. 41, N 8. P. 3873-3876.
28. Демина А.А., Королева И.С. Типо-субтипирование менингококков методом цельноклеточного иммуноферментного анализа // *ЖМЭИ.* 1992. № 5-6. С. 37-41.
29. Alexander H.I., Richardson A.R., Stojiljkovic I. Natural transformation and phase variation modulation in *Neisseria meningitidis* // *Mol. Microbiol.* 2004. V. 52, N 3. P. 771-783.

Резюме

Сықрат адамдар мен тасымалдаушы адамдардан бөлінген менингококк бактериясының генетикалық сипаты туралы соңғы кезде жазылған ғылыми мақалаларға талдау жасалған. Ауру адамдардан бөлінген менингококк штамдарының патогендік және вируленттік қасиеттері тасымалдаушы сау адамдардан бөлінген штамдардан жоғары болады.

Қазіргі кезде молекулярлық биологияға негізделген генетикалық талдау әдістері менингококк штамдарының тұраралық қасиеттерін анықтауға зор мүмкіндік ашып отыр. Куба, Еуропа елдерінде менингококк ауруын кеңінен тарататын В серотобына жататын менингококк бактериясының вирулентті маркерлерін анықтау ұсынылған.

Summary

In this article modern literature data on studying genetic properties of meningococci isolated from patients and carriers are described. Meningococcal strains isolated from sick persons were more pathogenic and virulent than those from carriers. It is shown that development of the molecular biology has enabled to development of effective methods for interspecies identification of meningococci on basis of the genetic analysis of the isolated pathogenic agents. In the article the data on search of the virulence markers of meningococci, especially "B" serogroup, are resulted because of their causative role in elevation of the meningococcal infections on Cuba and in a number of the European countries.