

Монгол Улсад тархсан сүрьеэгийн омгийн хэв шинж, хувилбар, эмэнд тэсвэржилтийг 10 жилийн давтамжтай харьцуулан судалсан дүн

Т.Оюунтуяа^{1,2}, Б.Цэцэгтуяа^{1,2}, Э.Баасансүрэн², А.Такаки³, Д.Наранзул²,
Г.Гантунгалаг², С.Митарай³, Б.Буянхишиг², Ж.Сарантуяа^{1,4}

¹АШУУИС, Био-АС, Молекулбиологи удамзүйн тэнхим

²Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

³Сүрьеэгийн Эрдэм Шинжилгээний Хүрээлэн, Япон улс

⁴АШУУИС, БАХ, Молекулбиологийн сектор

Цахим шуудан: toyuntuya@gmail.com, Утас: 89113995

Түлхүүр үг:

Сүрьеэгийн
генотип
NGS
Эмэнд
тэсвэржилт

Товч утга:

Үндэслэл: Сүрьеэ өвчин нь урьдчилан сэргийлэх боломжтой, ихэвчлэн эдгэрдэг боловч коронавирусын халдварын дараа (COVID-19) буюу 2022 оны байдлаар нэг үүсгэгчтэй халдварт өвчнөөс үүдэлтэй нас баралтын хоёрдугаарт бичигдсээр байна¹. Арван жилийн давтамжтайгаар тодорхой онуудад ялгасан омгийг дахин сэргээж, дараа үеийн геномын дарааллын шинжилгээг гүйцэтгэснээр түүний хэв шинж, тархвар зүй, эмэнд тэсвэржилт, омгийн хэв шинж түүний хөдлөлзүйг харах боломж бүрдэх юм. **Зорилго:** Өсгөврийн санд хадгалагдаж буй сүрьеэгийн омгийн хэв шинж, хувилбар, эмэнд тэсвэржилтийн түүхэн цаг хугацааны хандлага, хөдлөлзүйг судлах **Арга, аргачлал:** Эргэмж чиглэлтэй лабораторид суурилсан судалгааны аргаар ХӨСҮТ-ийн Сүрьеэгийн лавлах лабораторийн өсгөврийн санд хадгалагдаж буй 2010, 2020 оны оношилгооны зорилгоор ялгасан нийт 1000 гаруй омгоос 200 омгийг энгийн санамсаргүй түүврийн аргаар (simple random sampling) сонгож GridION; Oxford Nanopore Technologies ([ONT], Oxford, UK) ашиглан бүрэн геномын дараалал тогтоох дараа үеийн технологийн шинжилгээг хийлээ. FastQ мэдээллийн баазыг Олон улсын Микобактерийн нэгдсэн сан руу оруулж, дүн шинжилгээг TBprofiler, MTBseq, Iqtree version 1.6.12, EPI2me программаар хэв шинж, дэд хэв шинж, эмэнд тэсвэржилтийн генийн мутац, тэсвэржилтийн байдлыг тодорхойлсон. **Үр дүн:** Судалгаанд сонгогдсон сүрьеэгийн омгийн 66.5% нь Улаанбаатар хотын 8 (8/9) дүүргээс сонгогдсон бол 33.5% нь 16 (16/21) аймгаас түүвэрлэгдсэн байна. Судалгаагаар ялгасан сүрьеэгийн омгийн 83.9% (95% ИИ 78.7-89.1) нь хэв шинж 2 буюу орчин үеийн Бээжин хэв шинж, 16.1% (95% ИИ 10.9-21.3) нь хэв шинж 4 буюу Евро-Америк хэв

шинж илэрсэн байна. Хөдөөгийн хүн амаас ялгасан омгийг хоттой харьцуулахад Бээжин хэв шинжийн эзлэх хувь бага зэрэг өндөр, Евро-Америк хэв шинжийн тархалт бага байгаа боловч хот, хөдөөгийн хоорондох хэв шинжийн тархалтад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй ($p=0.485$). Бээжин хэв шинжийн дотор зөвхөн хэв шинж 2.2.1 буюу “Орчин үеийн” Бээжин хэв шинж (100%) илэрсэн бол Евро-Америкийн хэв шинжийн дэд хэв шинж 4 (0.5%), 4.5(1%), 4.1.2.1 буюу Haarlem (3%), Латин Америк Медитерренийн (LAM, 7.5%), mainly T (3.5%), S type (0.5%) тус тус тодорхойлогдсон байна. Хэв шинж 2 нь 2010 онд 80% байсан бол 2020 онд 86% болж бага зэрэг өссөн байна. 2010 (72.16%-87.84%) болон 2020 (79.20-92.80%) оны итгэх интервалууд давхцаж байгаа нь цаг хугацаанаас хамааралтай сүрьеэгийн микобактерийн хэв шинжийн тархалтад мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүйг харуулж байна. Сүрьеэгийн эсрэг эмэнд тэсвэржилтийг генийн хэв шинжээр тодорхойлсон дүнгээр Бээжин хэв шинж нь эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй (олон эмэнд тэсвэртэй, цөөн эмэнд тэсвэртэй, нэг эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ) өвчтөнүүдэд зонхилон тархсан төдийгүй, маш олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн урьдал 100% үүсгэсэн байна. Мөн Haarlem хэв шинжийн дотор 33% ОЭТС, LAM хэв шинжийн дунд ОЭТС 13.3%, цөөн эмэнд тэсвэртэй 6.6% нэг эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй 13.3%, Mainly T хэв шинжийн дунд 42.8% нь нэг эмэнд тэсвэртэй байв. **Дүгнэлт:** Монгол улсын хүн амын дунд идэвхтэй орчил эргэлтэд буй сүрьеэгийн омгийн хэв шинжийн тархалтад цаг хугацаанаас хамааралтай мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүй, харьцангуй тогтвортой байна. Сүрьеэгийн эмчилгээнд нэвтрүүлж буй шинэ эмэнд тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч генийн мутаци илрээгүй байна.

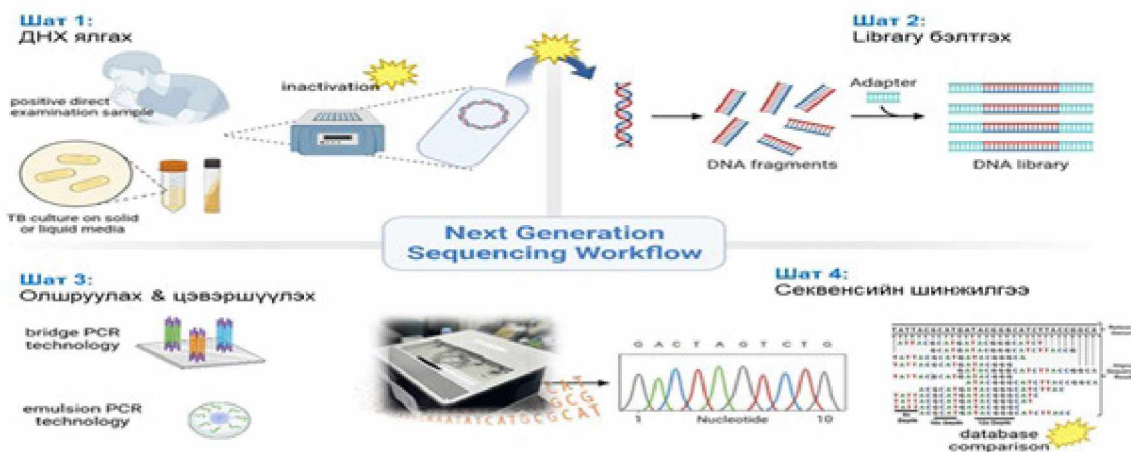
Үндэслэл: Сүрьеэ өвчин нь урьдчилан сэргийлэх боломжтой, ихэвчлэн эдгэрдэг боловч коронавирусын халдварын дараа (COVID-19) буюу 2022 оны байдлаар нэг үүсгэгчтэй халдварт өвчнөөс үүдэлтэй нас баралтын хоёрдугаарт бичигдсээр байна¹.

Хүнд сүрьеэ өвчин үүсгэгч нь сүрьеэгийн микобактерийн бүрдэл (MTBC) бөгөөд бусад бактертай харьцуулахад удамшлын олон янз байдал багатай организмын бүлэг юм¹. 1998 онд Пастерийн институтын Стюарт Коул болон Нэгдсэн Вант Улсын Сангер төвийн хамт олон сүрьеэгийн микобактерийн лабораторийн лавлагаа H37Rv омгийн анхны бүрэн геномын дарааллыг хэвлүүлжээ².

Дэлхий дахинд *M.tuberculosis*-ын геномын бүрэн дарааллын дан нуклеотидын полиморфизмд суурилан удамшлын хэв шинжийг долоон бүлэгт хуваагдах ба сполиготайпинг (spacer oligonucleotide type), микобактерийн завсрын хувьсан давтагдах нэгжийн шинжилгээ (MIRU), IS6110 фрагментийн уртын полиморфизмын шинжилгээ (RFLP) зэрэг шинжилгээ ашигладаг байсан ба сүүлийн жилүүдэд бүрэн геномын дарааллыг (WGS) ашиглах болсон^{3,4}. Энэхүү лабораторийн шинжилгээгээр хэдэн цагаас хэдэн өдрийн дотор асар их хэмжээний өгөгдлийг гаргах ба үүнийг эмэнд тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч генийн мутацийг цогцоор нь илрүүлэх, *M.tuberculosis* бүрдэл (MTBC) зэрэг организмын өвөрмөц омог, төрөл зүйлийг тодорхойлох, түүхэн мэдээлэл/генотипийг харьцуулах, халдварын дэгдэлтийн эх уурхайг тодорхойлох, халдвар тархсан замыг тогтоох, зэргээр чанарын өндөр түвшинд дүн шинжилгээ хийхэд ашиглаж байна⁵⁻⁸. Үүний нэгэн адил, олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ (ОЭТС) болон маш олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн (МОЭТС) омгийн оношилгоонд *M.tuberculosis* геномын дарааллаас олж авсан мэдээллийг ихээхэн ашигладаг⁷. Иймд одоогийн *M.tuberculosis* комплексийн төрөл зүйлийн эзлэх хувь, хэв шинжийн тархалтын хандлага, эмэнд тэсвэржилтийн байдал, тэсвэржилт үүсгэж буй генийн мутацийг тодорхойлж, *M.tuberculosis* хэв шинжийн тархалтыг бусад бүс нутаг, улс орнуудтай харьцуулан судлах шаардлагатай байна.

Зорилго: Сүрьеэгийн омгийн хэв шинж, хувилбар, эмэнд тэсвэржилтийн түүхэн цаг хугацааны хандлага, хөдлөлзүйг судлах

Арга, аргачлал: Эргэмж чиглэлтэй лабораторид суурилсан судалгааны аргаар ХӨСҮТ-ийн Сүрьеэгийн лавлах лабораторийн өсгөврийн санд хадгалагдаж байсан 2010, 2020 оны оношилгооны зорилгоор ялгасан нийт 1000 гаруй омгоос 200 омгийг энгийн санамсаргүй түүврийн аргаар (simple random sampling) сонгож бүрэн геномын дараалал тогтоох дараа үеийн технологийн шинжилгээг хийлээ. Сонгогдсон өсгөврийг биологийн аюулгүй кабинетын дотор халдварын сэргийлэлт, хяналтын дэглэмийг баримтлан глицерин, аспарагин эсвэл глютаминат агуулсан өндгөн суурьтай Ленвштейн Иенсений хатуу тэжээлт орчинд стандарт ажиллагааны зааврын дагуу сэлгэж, 37 хэмд долоо хоног бүр ургалтыг шалгаж, 3 дахь долоо хоногоос нянгийн ургалтын үр дүнг тэмдэглэж эхэлсэн бөгөөд тэжээлт орчны гадаргууд хуурай, гандуу шаргал өнгөтэй, тэгш биш ирмэгтэй колон ургах ба уг колон ургалтыг стандарт ажиллагааны зааврыг баримтлан дүгнэсэн. Геномын дараалал тогтоох шинжилгээг ХӨСҮТ-ийн Сүрьеэгийн лавлагаа лабораторид бат бөх, хямд өртөгтэй нано хүхэнд суурилсан ДНХ-ийн дарааллыг тогтоодог хэрэгсэл болох GridION; Oxford Nanopore Technologies ([ONT], Oxford, UK) ашиглан гүйцэтгэсэн. Qubit хэмжигч болон Nanodrop машин (ds DNA, өндөр мэдрэг) Qubit хэмжигч болон Nanodrop төхөөрөмжийн хэмжилтийн протоколын дагуу ДНХ агууламжийг хэмжсэн. ДНХ ялгах болон геномын дараалал тогтоох шинжилгээний гүйцэтгэлийн дарааллын дагуу шинжилгээг хийв (Зураг 1). Сүрьеэгийн профайл мэдээллийн санд жагсаасан эмэнд тэсвэржилтийн маркерууд (*ahpC*, *embA*, *embB*, *embC*, *embR*, *ethA*, *ethR*, *gid*, *gyrA*, *gyrB*, *inhA*, *kasA*, *katG*, *pncA*, *rpoB*, *rpoC*, *rpsA*, *rpsL*, *rrs* гэх мэт), FastQ мэдээллийн баазыг Олон улсын Микобактерийн нэгдсэн сан руу оруулж, дүн шинжилгээг TBprofiler, MTBseq, Iqtree version 1.6.12, EPI2me version 5.1.10 программаар хэв шинж, дэд хэв шинж, эмэнд тэсвэржилтийн генийн мутац, тэсвэржилтийн байдал, микобактерийн удмын гаргахад тус тус ашигласан. (Зураг 1)



Зураг 1. Сүрьеэгийн микобактерийн ялгасан омогт геномын дарааллын шинжилгээ (NGS) хийсэн ажлын дараалал

Судалгааны ажлын ёсзүйн асуудал: Судалгааны арга аргачлалыг ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн хурлаар хэлэлцүүлж, судалгааг хийх зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёсзүйн хяналтын хорооны 2022 оны 03-р сарын 25-ны өдрийн №2022/3-03 (33) тоот хурлын шийдвэрээр авсан.

Үр дүн: Энэхүү судалгааны хүрээнд сонгогдсон сүрьеэгийн омгийн 71% (142) нь хотын бүсээс, 3-13% нь төв, зүүн, хангай, баруун бүсээс сонгогдсон ба 69% нь оношилгооны зорилгоор ирсэн сорьцоос ялгасан омог байв (Хүснэгт 1). Судалгаанд хамрагдсан (сонгогдсон) сүрьеэгийн омгийн 66.5% нь Улаанбаатар хотын 8 (8/9) дүүргээс сонгогдсон бол 33.5% нь 16 (16/21) аймгаас тус тус байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Сонгогдсон сүрьеэгийн омгийн огноо, шинжилгээний зорилго (бүсээр)

	Бүс	Төв	Зүүн	Хангай	Хот	Баруун	Нийт
Он	2010	12	15	1	71	1	100
	2020	8	10	6	71	5	100
Зорилго	Оношилгоо	14	15	7	97	6	139
	Э.хяналт*	6	10		45		61
Нийт		20	25	7	142	6	200

Тайлбар: * эмчилгээ хяналт

Судалгаагаар ялгасан сүрьеэгийн омгийн 83.9% (95% ИИ 78.7-89.1) нь хэв шинж 2 буюу орчин үеийн Бээжин хэв шинж, 16.1% (95% ИИ 10.9-21.3)

нь хэв шинж 4 буюу Евро-Америк хэв шинж илэрсэн байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Сүрьеэгийн микобактерийн генийн хэв шинж

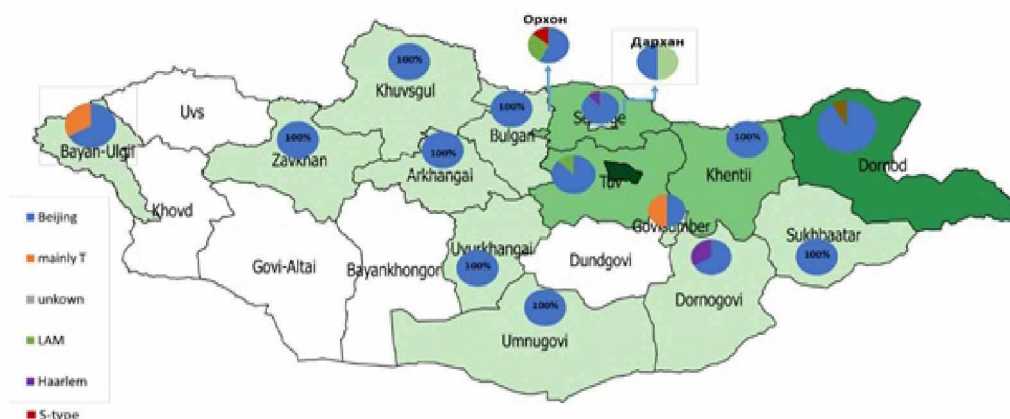
Хэв шинж	Нийт	Хот	Хөдөө	p-утга (х ²)
	N=199, % (95 CI)	N=141, % (95 CI)	N=58, % (95 CI)	
Бээжин	167 [(83.9%,78.7-89.1)]	115 [81.5%(75.4-87.6)]	52 [89.6%,(82.2-97.0)]	0.485
Евро-Америк	32 [16.1%(10.9-21.3)]	26 [18.4%(12.3-24.6)]	6 [10.3%,(2.9-17.9)]	

Хөдөөгийн хүн амаас ялгасан омгийг хоттой харьцуулахад Бээжин хэв шинжийн эзлэх хувь бага зэрэг өндөр, Евро-Америк хэв шинжийн тархалт бага байгаа боловч хот, хөдөөгийн хоорондох хэв шинжийн тархалт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй (p=0.485).

Аймгаас илэрсэн омгийн 85% (57/67)-д Бээжин (2.2.1) илэрсэн бол дүүргээс ялгасан омгийн 82.7%(110/133)-д Бээжин хэв шинж илэрсэн байна.

Бээжин хэв шинжийн дотор зөвхөн хэв шинж

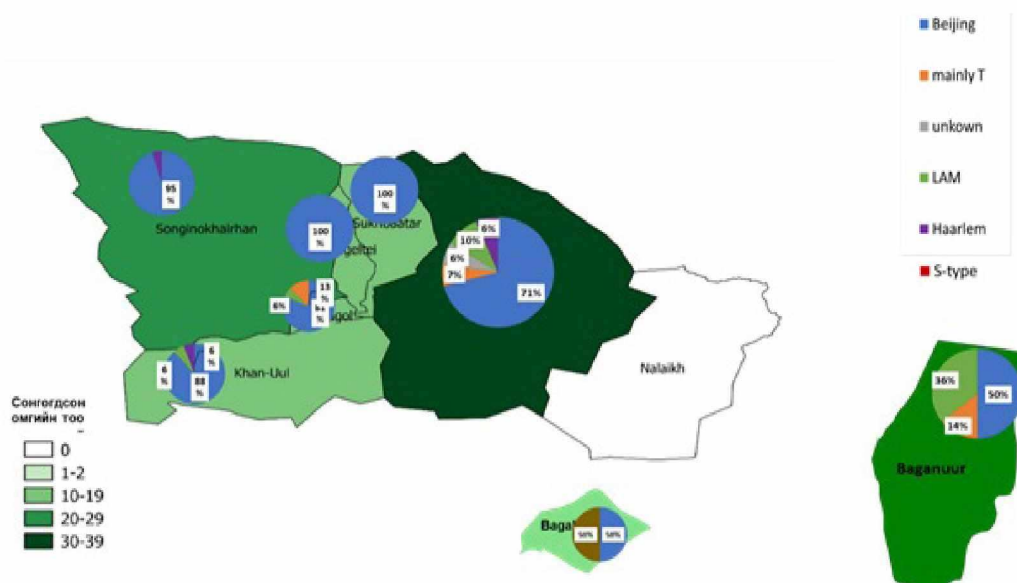
2.2.1 буюу “орчин үеийн” Бээжин хэв шинж (100%) илэрсэн бол Евро-Америкийн хэв шинжийн дэд хэв шинж 4 (0.5%), 4.5(1%), 4.1.2.1 буюу Haarlem (3%), Латин Америк Медитерренийн (LAM, 7.5%), mainly T (3.5%), S type (0.5%) тус тус тодорхойлогдсон. Дорноговь, Говьсүмбэр, Дорнод, Сэлэнгэ, Дархан-Уул, Орхон, Төв, Баян-Өлгий аймгаас ялгасан омогт Евро-америкийн хэв шинж илэрсэн бол бусад 8 аймгаас зөвхөн Бээжин хэв шинжийн омог илэрсэн байв (Зураг 2).



Зураг 2. Сүрьеэгийн микобактерийн хэв шинж (аймгаар)

Судалгаанд Улаанбаатар хотын 8 дүүргийн өвчтөнөөс ялгасан омог сонгогдсон бөгөөд Чингэлтэй, Сүхбаатар дүүргийн сүрьеэтэй өвчтөнөөс ялгасан

микобактерийн омогт 100% хэв шинж 2 илэрсэн бол бусад дүүргэрт хэв шинж 2 болон 4 илэрсэн байна (Зураг 3).



Зураг 3. Сүрьеэгийн микобактерийн хэв шинж (дүүргээр)

Хэв шинж 2 нь 2010 онд 80% байсан бол 2020 онд 86% болж бага зэрэг өссөн байна. 2010 (72.16%-87.84%) болон 2020 (79.20-92.80%) оны итгэх интервалууд давхцаж байгаа нь цаг хугацаанаас

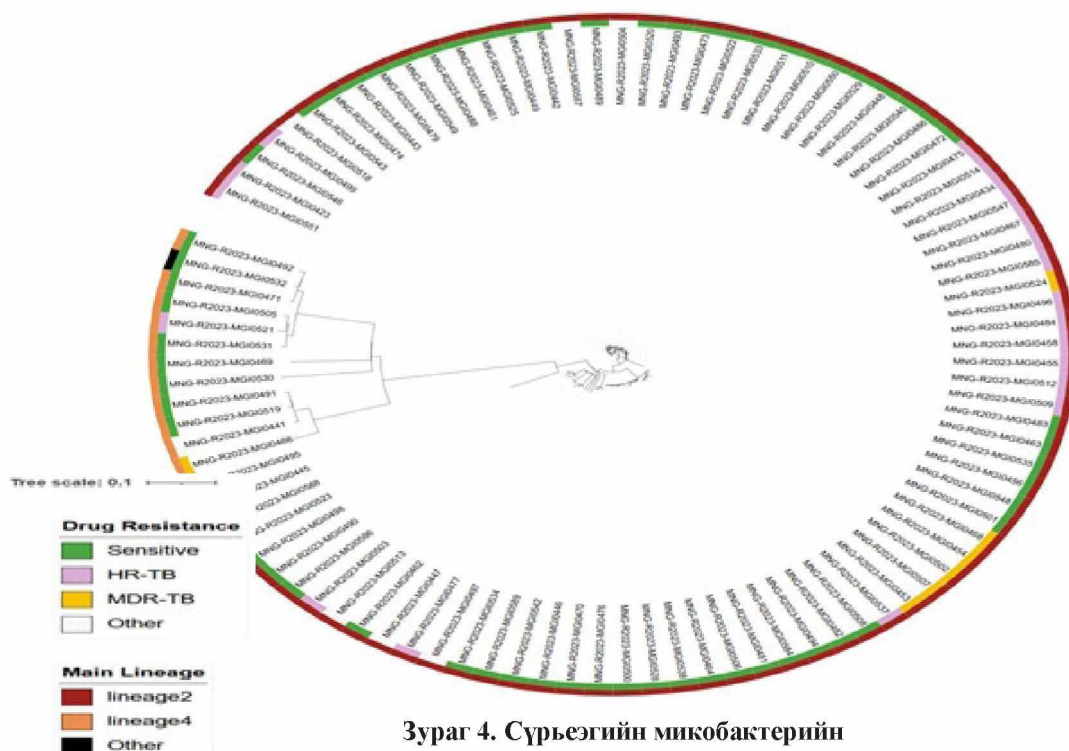
хамааралтай сүрьеэгийн микобактерийн хэв шинжийн тархалтад мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүйг харуулж байна (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Сүрьеэгийн микобактерийн хэв шинж, оноор

Хэв шинж	2010	2020	Р утга
	% (95 CI)	% (95 CI)	
Хэв шинж 2	80 [80%, (72.16-87.84)]	86 [86%, (79.2-92.80)]	0.258
Хэв шинж 4	19 [19%, (11.31-26.69)]	14 [14%, (4.87-17.13)]	0.113

Хэв шинж 4 нь 2010 онд 19% байсан бол 2020 онд 11% болж буурсан боловч энэхүү өөрчлөлт нь статистик ач холбогдолгүй ($p=0.113$) байна. 2010 болон 2020 оны хоорондын удамзүйн хэв шинж тус бүрийн тархалтыг харьцуулахад статистикийн

хувьд мэдэгдэхүйц ялгаа байхгүй байна (Хүснэгт 3). Сүрьеэгийн омгын филогенетикийн зураглал шинжилгээ хийхэд 9 жижиг кластер ажиглагдсан бөгөөд бүх кластер Бээжин хэв шинж (100%-д) харьяалагдаж байв. (Зураг 4)



Зураг 4. Сүрьеэгийн микобактерийн филогенетикийн зураглал

Судалгаанд сонгогдсон 2010 оны сүрьеэгийн микобактерийн омгийн 44% нь мэдрэг, 56% нь тэсвэртэй, 2020 оноос сонгогдсон омгийн 65% мэдрэг, 35% нь тэсвэртэй ба хотын хүн амаас ялгасан омгийн

51.4% тэсвэртэй, 48.6% нь мэдрэг, хөдөөгийн хүн амаас ялгасан омгийн 69% мэдрэг, 31% нь тэсвэртэй тэсвэртэй омог байлаа (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. Сүрьеэгийн эсрэг тэсвэржилтийн хэлбэр, он, суурьшил, шинжилгээний зорилгоор

ЭТС төрөл	Он				Хот		Хөдөө		Шинэ		Хяналт	
	2010		2020									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Мэдрэг	44	44	65	65	69	48.6	40	69.0	91	65.5	18	29.5
Тэсвэртэй	56	56	35	35	73	51.4	18	31.0	48	34.5	43	70.5
H res	16	16	21	21	31	21.8	6	10.3	28	20.1	9	14.8
R res	2	2			2	1.4		0.0		0.0	2	3.3
MDR	22	22	7	7	19	13.4	10	17.2	10	7.2	19	31.1
preXDR	11	11			11	7.7		0.0		0.0	11	18.0
S res	4	4	7	7	9	6.3	2	3.4	10	7.2	1	1.6
E res	1	1			1	0.7	0	0.0		0.0	1	1.6
Нийт	100	100	100	100	142	100	58	100	139	100	61	100
Нийт %	50		50		71		29.0		69.5		30.5	

Сүрьеэгийн эсрэг эмэнд тэсвэржилтийг генийн хэв шинжээр гаргаж дээрх хүснэгт 5-д харуулав. Үүнээс үзэхэд Бээжин хэв шинж нь эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй (олон эмэнд тэсвэртэй, цөөн эмэнд тэсвэртэй, нэг эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ) өвчтөнүүдэд зонхилон тархсан төдийгүй, маш олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн урьдал 100% үүсгэсэн байна. Мөн

Haarlem хэв шинжийн дотор 33% ОЭТС, LAM хэв шинжийн дунд ОЭТС 13.3%, цөөн эмэнд тэсвэртэй 6.6% нэг эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй 13.3%, Mainly T хэв шинжийн дунд 42.8% нь нэг эмэнд тэсвэртэй байв. Шинэ эмүүд болох Бедакулин, деламамид, протеоманид, циклосерин эмэнд тэсвэржилт илрээгүй 100% мэдрэг байв (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Сүрьеэгийн эсрэг эмэнд тэсвэржилт, генийн хэв шинжээр

ЭТС хэлбэр	Нийт	Beijing N=167	Euro-Ameri- can N=3	Haarlem N=6	LAM N=15	mainly T N=7	S-type N=1
Нийт	90	79	0	2	5	3	1
PreXDR	11	11					
Олон эмэнд тэсвэртэй	29	25	0	2	2	0	0
HR	4	3			1		
HRS	2	1			1		
HRES	9	8		1			
HREZS	14	13		1			
Цөөн эмэнд тэсвэртэй	22	21	0	0	1	0	0
HS	19	18			1		
HES	2	2					
HSFQ	1	1					
Нэг эмэнд тэсвэртэй	28	22	0	0	2	3	1
R	2				1	1	
H	15	12				2	1
S	10	9			1		
E	1	1					

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаа нь Монгол улсын хүн амын дунд идэвхтэй орчил, эргэлтэд буй сүрьеэгийн омогт геномын бүрэн дараалал тогтоох шинжилгээг өөрийн лабораторид хийж гүйцэтгэсэн анхны судалгаа юм.

Монгол улсад ялгасан сүрьеэгийн омогт гадаад болон дотоодын судлаачидтай хамтран цөөнгүй

судалгаанууд хийгдсэн байна. Тухайлбал: Dick van Soolingen⁹ нарын RFLP аргаар 20 омогт 1992 онд хийсэн судалгаа, Н.Наранбат нарын 242 омогт 2004-2005 онд хийсэн¹⁰, Буянхишиг нарын 2009 онд эмэнд тэсвэртэй 46 омогт хийсэн¹¹, Krilova нарын 2008-2009 оны 120 омогт хийсэн судалгаа¹², Өлзийжаргал нарын

2012 оны эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн 67 омогт хийсэн судалгаа¹³, Svetlana Zhdanova нарын 2015 онд 291 омогт хийсэн судалгаа, 2014-2015 онд хийсэн “Монгол улсын хүн амын дундах сүрьеэгийн тархалтын судалгаа”-ны хөдөөгийн хүн амаас ялгасан 100 омогт хийсэн молекул-эпидемиологийн судалгаа хийж байжээ¹⁴. Харин энэ удаагийн судалгаагаар 2010 болон 2020 онуудын СЛЛ-д оношилгоо, эмчилгээ хяналтын зорилгоор ирүүлсэн шинжилгээнээс ялгасан сүрьеэгийн омгийг санамсаргүй түүврийн аргаар сонгож хамруулсан. Энэхүү судалгаагаар ялгасан сүрьеэгийн омгийн 83.9% (95% ИИ 78.7-89.1) нь хэв шинж 2 буюу орчин үеийн Бээжин хэв шинж, 16.1% (95% ИИ 10.9-21.3) нь хэв шинж 4 буюу Евро-Америк хэв шинж илэрсэн байна. Хөдөөгийн хүн амын дундаас ялгасан омгийг хоттой харьцуулахад Бээжин хэв шинжийн эзлэх хувь бага зэрэг өндөр, Евро-Америк хэв шинжийн тархалт бага байгаа боловч хот, хөдөөгийн хоорондох хэв шинжийн тархалт ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй ($p=0.485$).

Хэв шинж 2 нь 2010 онд 80% байсан бол 2020 онд 86% болж бага зэрэг өссөн байна. Харин 2010 (72.16%-87.84%) болон 2020 (79.20-92.80%) оны хоорондох 10 жилийн хугацааны итгэх интервалууд давхцаж байгаа нь цаг хугацаанаас хамааралтай сүрьеэгийн омгийн хэв шинжийн хувьд мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүйг харуулж байна. Гэсэн хэдий ч Монгол улсын хүн амын дунд идэвхтэй орчил, эргэлтэд буй сүрьеэгийн нянгийн омогт хийсэн хэд хэдэн судалгаагаар Бээжин хэв шинж 58-75%-ийг эзэлж байсан бол сүүлийн жилүүдэд энэ хэв шинжийн тархалт бага зэрэг нэмэгдэх хандлагатай байна.

Бидний судалгаанд хотын хүн амаас ялгасан сүрьеэгийн микобактерийн омгийн 51.4% эмэнд тэсвэртэй, 48.6% нь мэдрэг, хөдөөгийн хүн амаас ялгасан омгийн 69% мэдрэг, 31% нь тэсвэртэй байсан. Нөгөө талаар эмэнд тэсвэржилтийн тархалт өндөр байгаа нь ХӨСҮТ-ийн СЛЛ-д илрүүлсэн ихэнх тохиолдол нь эмэнд тэсвэржилт тодорхойлох зорилгоор ирдэг тул эмэнд тэсвэртэй омгууд сонгогдох боломж өндөр юм. Изониазидад тэсвэртэй омгийн 90%, рифампицинд тэсвэртэй омгийн 86.0% этамбутолд тэсвэртэй омгийн 95%, стрептомицинд тэсвэртэй омгийн 93% нь зөвхөн Бээжин хэв шинж байгаа нь тус хэв шинжийн эмэнд тэсвэржилт өндөр болох нь ажиглагдаж байна. Дээрх эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн байдал нь богино хугацаанд эмэнд тэсвэржилт үүсгэдэг Бээжин хэв шинжийн нэг онцлогтой холбоотой байж болох юм. Сүүлийн жилүүдэд сүрьеэгийн эмчилгээнд шинээр хэрэглэж буй эмүүд болох бедакулины Rv0678, линезолидын *rml* болон *rpIC*, клофазамины Rv0678, протинамид эмэнд тэсвэржилтийн генийн мутацийг тодорхойлоход мутаци илрээгүй буюу тэсвэржилт илрээгүй байна. Бидний судалгаанд хамрагдсан омгийн хугацаа нь 2010 болон 2020 онууд бөгөөд тухайн эмийг энэ үед сүрьеэгийн эмчилгээнд хэрэглэж эхлээгүй байсантай холбоотой байж болох юм. Эндээс үзвэл сүрьеэгийн эмчилгээнд хэрэглэж буй эмүүдийн тэсвэржилтийг молекулбиологи болон уламжлалт аргаар тодорхойлж байгаа хэдий ч цаашид омгийн хэв шинж, удамзүйн харилцан хамаарал, дэгдэлтийг батлах,

эмэнд тэсвэржилтийг нэг зэрэг, богино хугацаанд тодорхойлдог геномын бүрэн дараалал тогтоох шинжилгээний аргыг лавлагаа түвшинд нэвтрүүлэн ажиллаж өөрийн лабораторид хийх боломж бүрдсэн нь сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээнд гарсан томоохон дэвшлүүдийн нэг болохыг харуулж байна.

Дүгнэлт: Монгол улсын хүн амын дунд идэвхтэй орчил эргэлтэд буй сүрьеэгийн омгийн хэв шинжийн тархалтад цаг хугацаанаас хамааралтай мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүй, харьцангуй тогтвортой байна. Сүрьеэгийн эмчилгээнд нэвтрүүлж буй шинэ эмэнд тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч генийн мутаци илрээгүй байна.

Талархал: Судалгааны ажилд санхүүгийн дэмжлэг үзүүлсэн Эрүүл мэндийн яам, Глобаль сангийн ДОХ, Сүрьеэгийн төсөл, техникийн дэмжлэг үзүүлсэн Японы Сүрьеэгийн эрдэм шинжилгээний хүрээлэнгийн Микобактери судлалын алба, Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв зэрэг байгууллага болон хамтран ажилласан судалгааны баг хамт олонд гүн талархал илэрхийлсе.

Ном зүй:

1. WHO Tuberculosis report 2023.pdf
2. barbier-et-al-2016-the-evolutionary-history-demography-and-spread-of-the-mycobacterium-tuberculosis-complex.pdf
3. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998;393(6685):537-544.
4. Garzon-Chavez D, Garcia-Bereguian MA, Mora-Pinargote C, et al. Population structure and genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Ecuador. *Sci Rep*. 2020;10(1):6237.
5. Goig GA, Cancino-Muñoz I, Torres-Puente M, et al. Whole-genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* directly from clinical samples for high-resolution genomic epidemiology and drug resistance surveillance: an observational study. *The Lancet Microbe*. 2020;1(4):e175-e183.
6. Pankhurst LJ, del Ojo Elias C, Votintseva AA, et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(1):49-58.
7. Lee RS, Behr MA. The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2015;3(2):47-62.
8. 9789240082410-eng.pdf
9. WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf
10. Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nature reviews Drug discovery*. 2013;12(5):388-404.
11. Naranbat N KK, Nymadawa P, Van Soolingen D. . Distribution the Beijing genotype of *Mycobacterium* strains isolated in Mongolia. 22nd International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Eastern Region Conference, Kathmandu, Nepal, 2003 Sept 23–25 Abstract 101.
12. Б.Буянхушиг нар Олон эмэнд тэсвэртэй 46 омогт MIRU VNTR-24 аргаар хийсэн судалгаа. 2009.
13. Kirillova NV, Fedosova EA, Naranbat N, et al. Structure of the *M. tuberculosis* population in Mongolia according to the results of genotyping of large-sequence polymorphisms. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011;26:141-145.
14. Gurjav U, Erkhembayar B, Burneebaatar B, et al. Transmission of multi-drug resistant tuberculosis in Mongolia is driven by Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to all first-line drugs. *Tuberculosis*. 2016;101:49-53.
15. ХӨСҮТ С. Тархалтын судалгааны молекул эпидемиологийн судалгаа. 2023.

The results of genotype and drug resistance analysis of *M. tuberculosis* strains circulating in Mongolia, compared over a 10-year interval

Oyuntuya T^{1,2}, Tsetsegtuya B^{1,2}, Baasansuren B², Akiko T³, Naranzul D², Gantungalag G², Mitarai S³, Buyankhishig B², Sarantuya J^{1,4}

¹Department of Molecular biology and Genetics, School of Biomedicine, MNUMS

²National Center for Communicable Diseases

³Research Institute of Tuberculosis, JATA, Japan

⁴Institute of Biomedical Sciences, MNUMS

E-mail: toyuntuya@gmail.com, Tel: +976-89113995

Background: Tuberculosis (TB) is a preventable and usually curable disease. Yet in 2022, TB was the world's second leading cause of death from a single infectious agent, after coronavirus disease (COVID-19)1.

Aim: By reviving strains isolated at specific years over a 10-year interval and performing next-generation sequencing, we can analyze their strain genotype, epidemiology, drug resistance, and dynamics. Therefore, this study was conducted to examine the historical trends and dynamics of strain genotype, variants, and drug resistance of tuberculosis preserved in the culture bank.

Materials and Methods: Using a retrospective, laboratory-based research approach, 200 strains were randomly selected from over 1,000 diagnostic isolates preserved in the NTRL culture collection from 2010 and 2020. Whole-genome sequencing (WGS) was performed using GridION from Oxford Nanopore Technologies (ONT, Oxford, UK) to analyze these strains. The FastQ file was submitted to the International Mycobacterial Database. Strain genotypes, subtypes, gene mutations of drug resistance, and resistance profiles were identified using TBprofiler, MTBseq, IQ-Tree (version 1.6.12), and EPI2me software.

Results: Of the tuberculosis strains selected for the study, 66.5% were from eight out of nine districts of Ulaanbaatar, while 33.5% were sampled from 16 out of 21 provinces. Out of the strains analyzed, 83.9% (95% CI 78.7–89.1) belonged to lineage 2 or the Beijing genotype, while 16.1% (95% CI 10.9–21.3) were lineage-4 or Euro-American genotype. While the proportion of Beijing lineage strains was slightly higher and the Euro-American lineage strains slightly lower in rural populations compared to urban populations, the difference in strain distribution between urban and rural areas was not statistically significant ($p=0.485$). Among the Beijing lineage strains, only the modern Beijing sublineage (100%) was identified. In contrast, the Euro-American lineage exhibited various sublineages: 4 (0.5%), 4.5 (1%), 4.1.2.1 (Haarlem, 3%), Latin American-Mediterranean (LAM, 7.5%), mainly T (3.5%), and S type (0.5%). Notably, the proportion of Lineage 2 strains increased from 80% in 2010 to 86% in 2020.

The overlap of the confidence intervals for 2010 (72.16%–87.84%) and 2020 (79.20%–92.80%) indicates that there has been no significant change in the distribution of *Mycobacterium tuberculosis* lineages over time. The study revealed that among the selected *Mycobacterium tuberculosis* strains, resistance rates to first-line anti-tuberculosis drugs were as follows: isoniazid (39%), rifampicin (21%), ethambutol (19%), and streptomycin (34%). Genotypic analysis indicated that the Beijing lineage was predominantly associated with drug-resistant tuberculosis cases, including multidrug-resistant (MDR), poly-drug-resistant, and mono-drug-resistant TB. Notably, the Beijing lineage accounted for 100% of pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) TB cases. Within the Haarlem lineage, 33% were MDR-TB.

In the Latin American-Mediterranean (LAM) lineage, 13.3% were MDR-TB, 6.6% were poly-drug-resistant, and 13.3% were mono-drug-resistant. Among the mainly T lineage, 42.8% exhibited mono-drug resistance. These findings suggest that the distribution of *M. tuberculosis* lineages in the Mongolian population has remained relatively stable over time, with no significant temporal changes.

Conclusion: The distribution of *M. tuberculosis* genotypes circulating among the population of Mongolia has remained relatively stable over time, with no significant time-dependent changes. Additionally, no mutations associated with resistance to newly introduced anti-TB drugs were detected.

Keywords: M.tuberculosis, Genotyping, NGS, Prevalence