

Хромова П.А. ¹, Корнилов М.С. ², Жданова С.Н. ¹, Яковлев А.А. ², Огарков О.Б. ^{1,3}**Выявление эпидемических субтипов генотипа Beijing Mycobacterium tuberculosis, циркулирующих в Приморском крае ***¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (690002, г. Владивосток, просп. Острякова, 2, Россия)³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

По данным ВОЗ, треть населения в мире инфицированы микобактериями туберкулёза, в результате чего ежегодно умирает почти 2 миллиона человек. Дальний Восток относится к территориям с высоким уровнем заболеваемости и распространённости туберкулёза. Одним из основных факторов, влияющих на распространённость туберкулёзной инфекции, является развитие МЛУ и ШЛУ. Случаи туберкулёза, связанные с развитием лекарственной устойчивости, как правило, вызваны эпидемическими штаммами МБТ. Важным является исследование распространённости ТБ на территориях с высоким бременем инфекции, к которым и относится Дальний Восток.

Целью исследования было провести генотипирование штаммов и оценить частоту распространённости субтипов CC1 и CC2 на территории Приморского края.

Материалы и методы. ДНК из 99 клинических изолятов МБТ из Приморского края были отгенотипированы с использованием делеционного анализа по RD 105/207, MIRU-VNTR 24 типирования.

Результаты. Доминирующее количество штаммов относилось к генотипу Пекин (59,6 %). Экспресс-метод показал 22 изолята подтипа CC2/W148, который имел 6 различных профилей MIRU-VNTR-24. Согласно классификации MLVA MtbC 15-9 наиболее распространённым среди изолятов профиля CC2/W148 является 100-32 (59,1 %). Среди этих профилей была зарегистрирована самая высокая частота МЛУ/ШЛУ – 69,2 %. По результатам экспресс-анализа 46 изолятов с 30 различными профилями MIRU-VNTR-24 принадлежали подтипу CC1, из которых доминирующее число принадлежало 99-32 и 94-32 на долю которых приходилось одинаковое количество профилей – 15,2 %.

Выводы. Методы экспресс-генотипирования эпидемических субтипов генотипа Пекин могут иметь большое значение для эпидемиологического надзора и клинической практики. Разработанные методы позволяют определить более широкий диапазон штаммов, чем ранее используемые методы.

Ключевые слова: M. tuberculosis, Beijing генотип, субтипы

Для цитирования: Хромова П.А., Корнилов М.С., Жданова С.Н., Яковлев А.А., Огарков О.Б. Выявление эпидемических субтипов генотипа Beijing mycobacterium tuberculosis, циркулирующих в Приморском крае. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 154-158, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.23.

The Detection of Epidemic Subtypes of Beijing Genotype of Mycobacterium Tuberculosis Circulated in the Primorsky KraiKhromova P.A. ¹, Kornilov M.S. ², Zhdanova S.N. ¹, Yakovlev A.A. ², Ogarkov O.B. ^{1,3}¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)² Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (prosp. Ostryakova 2, Vladivostok 690002, Russian Federation)³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Background. The Far East is the territory with high rate of incidence and prevalence of tuberculosis. Cases of tuberculosis caused by epidemic strains have high frequency of MDR and XDR. It is important to study the prevalence of TB in areas with a high burden of infection, to which the Far East belongs.

The aim of the research is to carry out genotyping of strains and assess the prevalence of CC1 and CC2 subtypes in the territory of Primorsky Krai.

Materials and methods. The DNAs of 99 clinical isolates of MBT from Primorsky Krai have been genotyped by the 24-locus MIRU-VNTR and RD105/RD207.

Results. The dominant number of strains pertained to Beijing genotype (59.6 %). The express method revealed 22 isolates of the CC2/W148 subtype, which had 6 different MIRU-VNTR-24 profile. According to MLVA classification MtbC 15-9, the most common among the isolates of CC2/W148 profile is 100-32 (59.1 %). Among these profiles the highest frequency of MDR/XDR was recorded – 69.2 %. According to the results of the express analysis, 39 isolates with 26 different MIRU-VNTR-24 profiles belonged to the CC1 subtype, of which the dominant number belonged to 99-32 and 94-32.

* Статья опубликована на основании доклада на III Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (Иркутск, октябрь, 2018).

Conclusions. The methods of express genotyping of epidemic subtypes of the Beijing genotype are very important for epidemiological surveillance and clinical practice. The developed methods allow to define a wider range of strains than previously used methods.

Key words: *M. tuberculosis, Beijing genotype, subtypes*

For citation: Khromova P.A., Kornilov M.S., Zhdanova S.N., Yakovlev A.A., Ogarkov O.B. The Detection of Epidemic Subtypes of Beijing Genotype of Mycobacterium Tuberculosis Circulated in the Primorsk Krai. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 154-158, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.23.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущими направлениями в борьбе по снижению бремени от туберкулёза (ТБ) являются совершенствование системы диагностики на ранних этапах заболевания и снижение уровней множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя туберкулёза [9, 15]. В условиях высоких показателей заболеваемости и распространённости туберкулёза на территории Сибири и Дальнего Востока [8] эффективная реализация современных программ противодействия туберкулёзу требует расширения арсенала диагностических средств. Молекулярно-биологические тесты, способные определить *Mycobacterium tuberculosis* и его генотипы и субтипы, ассоциированные частым развитием МЛУ и ШЛУ, являются наиболее перспективными в случаях ранней диагностики заболевания и прогнозирования неблагоприятного исхода лечения. Учитывая, что случаи туберкулёза, вызванные эпидемическими клональными комплексами CC1 (Central Asia) и CC2/W148 (Europe/Russia) генотипа Beijing [5, 12, 16], имеют высокие частоты первичной и вторичной МЛУ и ШЛУ, актуальным является изучение их распространённости на территориях с высоким бременем инфекции, к которым относится и Приморский край. Более того филогенетическая реконструкция эпидемической истории распространения штаммов генотипа Beijing в Северную Азию свидетельствует о неравномерности этого процесса [2]. С этой точки зрения, оценка распространённости исследуемых клональных комплексов генотипа Beijing в Приморье сможет показать вовлечённость региона в эпидемические процессы происходившие в XX в. на территории СССР [6] и в приграничных странах [1].

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Оценить частоту распространённости штаммов CC1 и CC2/W148 субтипов в популяции *M. tuberculosis*, циркулирующих в Приморском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Генотипирование ДНК 99 изолятов микобактерий туберкулёза (МБТ), выделенных от больных ТБ (табл. 1), проживавших и проходивших лечение в 2015–2016 гг. на территории Приморского края, осуществлено с использованием делеционного анализа по RD 105/207, MIRU-VNTR 24 типирования и выявлением специфических для CC1 и CC2 маркеров.

Таблица 1
Демографические данные и выявление туберкулёза
Table 1
Demographic data and the elicitation of tuberculosis

| Параметр | Значение |
|--------------------------------|-------------|
| Количество пациентов, <i>n</i> | 99 |
| Пол, <i>n</i> (%): | |
| мужской | 63 (63,6 %) |
| женский | 36 (36,3 %) |
| Средний возраст, лет | 54 ± 20,6 |
| Выявление, <i>n</i> : | |
| впервые выявленный ТБ | 58 |
| хронический ТБ | 41 |

Экстракцию ДНК проводили из инактивированных культур набором ДНК-сорб В (Интерлабсервис), в соответствии с протоколом производителя. Штаммы генотипа Beijing дополнительно типировали на регионы различий RD105 и RD207 [14]. Выявление субтипа CC2/W148 генотипа Beijing проводили с помощью идентификации динуклеотидной делеции в гене *kdpD* [12], субтипа CC1 по SNP в гене *pkS17*, позиция 1887060 [16] методом ПЦР-РВ с праймерами и зондами собственного дизайна [7]. MLVA [10] MtbC 15-9 тип определяли с помощью пакета программ сайта MIRUVNTRplus. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0 и редактора электронных таблиц MS Excel 7.0. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования, наибольшее количество изолятов принадлежало генотипу Beijing – 59,6 % (59/99). Генотипы Haarlem и LAM были обнаружены у 8,1 % штаммов (8/99), генотипы T и Ural имели четвёртое и пятое место по распространённости – 6,1 % (6/99) и 4,0 % (4/99) соответственно. Микст генотип был выявлен в 2,0 % случаев (2/99) (рис. 1).

По результатам 12-локусного MIRU-VNTR генотипирования было получено несколько вариантов профилей, которые распределились следующим образом. Доминирующими среди Beijing были штаммы с профилем MIT 16 (33,8 % – 24/71), ранее описываемые как M2 [13], обнаруживаемые во всех регионах России и других точках Евразии, где проводились молекулярно-эпидемиологические исследования популяции МБТ. Второе место по значимости

заняли изоляты с профилями MIT 17 [10] – (22/71 – 31,0 %) – M11 [13], также распространённые в России (табл. 2).

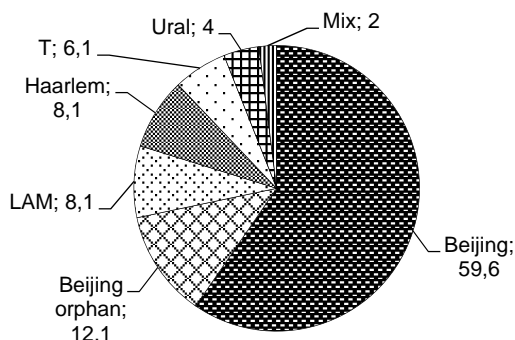


Рис. 1. Генотипы МБТ, выделенные от больных ТБ в Приморском крае (%).

Fig. 1. Genotypes of MBT isolated from TB patients in Primorsky Krai (%).

Таблица 2
Субтипы Beijing, определяемые по SITVIT, на изучаемой территории (%)

Table 2
Subtypes Beijing, determined by SITVIT, in the study territory (%)

| Субтип | Абс. | Доля среди Beijing |
|-----------------|------|--------------------|
| Beijing MIT 16 | 24 | 33,8 |
| Beijing MIT 17 | 20 | 28,2 |
| Beijing MIT 82 | 4 | 5,6 |
| Beijing MIT 83 | 2 | 2,8 |
| Beijing MIT 84 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 101 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 136 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 137 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 138 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 571 | 2 | 2,8 |
| Beijing MIT 592 | 1 | 1,4 |
| Beijing MIT 642 | 1 | 1,4 |
| Beijing orphan | 12 | 17 |
| Beijing, абс. | 71 | |

Выявление штаммов, принадлежащих к субтипам CC1 и CC2/W148, проводилось с использованием экспресс-тестов собственного дизайна. Апробация методов идентификации показала, что исследуемые субтипы были определены только среди изолятов, принадлежащих генотипу Beijing. Экспресс-методом определено 22 изолята субтипа CC2/W148, имевших 6 разнообразных MIRU-VNTR-24 профилей и принадлежащих по классификации MLVA MtbC 15-9 к известным 6 профилям. Наиболее часто встречающийся среди изолятов CC2/W148 профиль 100-32 в изучаемой выборке присутствовал в доминирующем количестве – 59,1 % (13/22), среди которых отмечена наивысшая частота МЛУ/ШЛУ – 69,2 % (9/13) (табл. 3). В общей изучаемой выборке этот показатель был значительно ниже – 33,3 % (33/99) ($\chi^2 = 6,32, p = 0,012$).

Таблица 3
Вариабельность профилей MLVA MtbC 15-9 среди изолятов CC2/W148

Table 3
The variability of MLVA MtbC 15-9 profiles among the CC2/W148 isolates

| Профили MLVA MtbC 15-9 | Доля встречаемости, % |
|------------------------|-----------------------|
| 100-32 | 59,1 |
| 3828-32 | 18,2 |
| 1075-32 | 9,1 |
| 10516-32 | 4,5 |
| 3754-32 | 4,5 |
| 98-32 | 4,5 |

Штаммы Beijing субтипа CC2, представленные в популяции МБТ низко вариабельными профилями, самый крупный из которых соответствует профилю 100-32, наиболее вероятно, имеют недавнюю историю. Подтверждение этой гипотезы нашло в исследовании спектра генотипов/субтипов, полученных от пациентов их «контрастных» возрастных групп, проживающих на территориях с различной интенсивностью миграционных потоков [3, 4].

Анализ ПЦР-РВ показал, что 46 изолятов относились к субтипу CC1 и имели 30 различных MIRU-VNTR-24 профилей, принадлежащих по классификации MLVA MtbC 15-9 к 10 известным профилям, среди которых доминирующее количество принадлежало к 94-32 и 99-32, на долю которых приходилось одинаковое количество профилей – 15,2 % (7/46). К неидентифицированным образцам были отнесены 21–46 % (21/46) вариабельных профилей, которые наиболее часто отличались от профиля 99-32 по локусам Mtub 30, Qub26 и MIRU 40 на 1–3 повтора (табл. 4). Среди изолятов, отнесённых к субтипу CC1, МЛУ несли 26,1 % (12/46). Доминирующую часть штаммов представляли образцы с чувствительностью к противотуберкулёзным препаратам – 58,7 % (27/46).

Таблица 4
Вариабельность профилей MLVA MtbC 15-9 среди изолятов CC1

Table 4
The variability of MLVA MtbC 15-9 profiles among the CC1 isolates

| Профили MLVA MtbC 15-9 | Доля встречаемости, % |
|------------------------|-----------------------|
| 99-32 | 15,2 |
| 94-32 | 15,2 |
| 1068-32 | 4,3 |
| 10616-32 | 2,2 |
| 14937-33 | 2,2 |
| 783-32 | 2,2 |
| 9135-33 | 2,2 |
| 9341-33 | 2,2 |
| 94-33 | 2,2 |
| 94-419 | 2,2 |
| 96-33 | 2,2 |
| 99-33 | 2,2 |

Широкая вариация профилей Beijing CC1 позволяет предполагать, что эта группа составлена из источников различного происхождения, имеющего разную давность заноса на исследуемой территории.

ВЫВОДЫ

Методы экспресс выявления эпидемических субтипов генотипа Beijing CC1 (Central Asia) и CC2/W148 (Europe/Russia) могут иметь большое теоретическое и практическое значение как в клинической практике, так и при осуществлении динамического наблюдения в рамках эпидемиологического надзора за туберкулёзом. Разработанные методы быстрого выявления этих субтипов очертили более широкий круг штаммов, чем ранее используемые методы. Следует отметить, что в эту выборку помимо всех профилей, принадлежащих субтипам CC1 и CC2/W148, вошёл ряд штаммов из минорных субтипов генотипа Beijing, определяемых по MIRU-VNTR 24. Это явление требует дальнейшего исследования, поскольку среди выявленных «пограничных» профилей могут быть обнаружены штаммы, являющиеся предковыми по отношению к исследуемым субтипам. Распространение штаммов, соответствующих профилям 94-32, 99-32 и 100-32 по классификации MLVA MtbC 15-9, говорит об общих закономерностях экспансии этих вариантов возбудителя туберкулёза.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бадлеева М.В., Жданова С.Н., Баасансурэн Э., Огарков О.Б., Эрдэнэгэрэл Н., Орлова Е.А., Оюунтуяа Т., Савилов Е.Д., Буянхшиг Б., Пунцаг Б., Нямхуу Д. Молекулярно-генетические особенности туберкулёза в Монголии и граничащих с ней регионах России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 53–57. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-53-57

Badleeva MV, Zhdanova SN, Baasansuren E, Ogarkov OB, Erdenegerel N, Orlova EA, Oyuuntuyaa T, Savilov ED, Buyanhshig B, Puncag B, Nyamhuu D. (2017). Molecular-genetic features of tuberculosis in Mongolia and in Russian bordering regions [Molekulyarno-geneticheskie osobennosti tuberkuleza v Mongolii i granichashchikh s ney regionakh Rossii]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*, 17 (5), 53-57. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-53-57

2. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева Г.И., Винокурова М.К., Синьков В.В., Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Кравченко А.Ф. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулёза из республики Саха (Якутия), Россия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016 – Т. 34, № 2. – С. 43–48. DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-43-48

Zhdanova SN, Ogarkov OB, Alekseeva GI, Vinokurova MK, Sin'kov VV, Astaf'ev VA, Savilov ED, Kravchenko AF. (2016). Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the Republic of Sakha (Yakutia), Russia [Geneticheskoe raznoobrazie izolyatov mikobakteriy tuberkuleza iz respubliki Sakha (Yakutiya), Rossiya]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*, 34(2), 43-48. DOI: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-43-48

3. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Винокурова М.К., Алексеева Г.И., Кравченко А.Ф., Савилов Е.Д. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017 – Т. 95, № 7. – С. 40–47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

Zhdanova SN, Ogarkov OB, Vinokurova MK, Alekseeva GI, Kravchenko AF, Savilov ED. (2017). Simulation of the epidemic transmission of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia) [Modelirovanie epidemicheskogo rasprostraneniya genotipa Beijing *Mycobacterium tuberculosis* v respublike Sakha (Yakutiya)]. *Tuberkulez i bolezni legkih*, 95 (7), 40-47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47

4. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кошечев М.Е., Савилов Е.Д. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2017. – № 6. – С. 88–94.

Zhdanova SN, Ogarkov OB, Sin'kov VV, Hromova PA, Orlova EA, Koshcheev ME, Savilov ED. (2017). Epidemiological substantiation of transmission of the main clones of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in the Irkutsk region [Epidemiologicheskoe obosnovanie rasprostraneniya osnovnykh klonov genotipa Beijing *Mycobacterium tuberculosis* v Irkutskoy oblasti]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 6, 88-94.

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

Sin'kov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. (2016). Epidemiology of tuberculosis in Russia: epidemiological and historical evidences in favor of the scenario distribution of Beijing genotype of *M. tuberculosis* in the XX century [Epidemiologiya tuberkuleza v Rossii: epidemiologicheskie i istoricheskie dokazatel'stva v pol'zu stseneriya rasprostraneniya «Pekinskogo» genotipa *M. tuberculosis* v XX veke]. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*, 6, 23-28.

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

Sin'kov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. (2011). Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former Soviet countries using spoligotyping [Rekonstruktsiya epidemicheskoy istorii «Pekinskogo» genotipa *Mycobacterium tuberculosis* v Rossii i stranakh byvshego SSSR po rezul'tatam spoligotipirovaniya]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*, 3, 25-29.

7. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., Кошечев М.Е., Зоркальцева Е.Ю., Савилов Е.Д. Выявление высоко-трансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного

течения туберкулёза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 10. – С. 622-627. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627

Khromova PA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Sin'kov VV, Moiseeva EYa, Tsyrenova TA, Koshcheev ME, Zorkal'tseva EYu, Savilov ED. (2017). The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis [Vyavlenie vysokotransmissivnykh genotipov vzbuditelya v klinicheskom materiale dlya prognoza neblagopriyatnogo techeniya tuberkuleza]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 62 (10), 622-627. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627

8. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. (2013). Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 34 (1), 3-16. DOI: 10.1055/s-0032-1333467

9. Günther G. (2014). Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clin Med (Lond)*, 14 (3), 279-285. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-3-279

10. Hill V, Zozio T, Sadjkalav S, Viegas S, Streit E, Kallenius G, Rastogi N. (2012). MLVA based classification of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineages for a robust phylogeographic snapshot of its worldwide molecular diversity. *PLoS One*, 7 (9), e41991. DOI: 10.1371/journal.pone.0041991

11. Liu Q, Luo T, Dong X, Sun G, Liu Z, Gan M, Wu J, Shen X, Gao Q. (2016). Genetic features of *Mycobacterium tuberculosis* modern Beijing sublineage. *Emerg Microbes Infect*, 5, e14. DOI: 10.1038/emi.2016.14

12. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, Blum M, Rüscher-Gerde S, Mokrousov I,

Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopeć E, Ballif M, Barletta F, Beck PH, Barry CE 3rd, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao W, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Shamputa IC, Shen A, Sng L, Stakenas P, Toit K, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S, Wirth T. (2015). Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet*, 47 (3), 242-249. DOI: 10.1038/ng.3195

13. Mokrousov I. (2008). Genetic geography of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multifacet mirror of human history? *Infect Genet Evol*, 8 (6), 777-785. DOI: 10.1016/j.meegid.2008.07.003

14. Reed MB, Pichler VK, McIntosh F, Mattia A, Falow A, Masala S, Domenech P, Zwerling A, Thibert L, Menzies D, Schwartzman K, Behr MA. (2009). Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J Clin Microbiol*, 47 (4), 1119-1128. DOI: 10.1128/JCM.02142-08

15. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. (2015). Multi-drug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5 (9), a017863. DOI: 10.1101/cshperspect.a017863

16. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, Bespyatykh J, Ischenko D, Ilina E, Govorun V. (2017). Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*, 7 (1), 9227. DOI: 10.1038/s41598-017-10018-5

Сведения об авторах

Information about the authors

Хромова Полина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664079, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; e-mail: polina.and38@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Khromova Polina Andreevna – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Important Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664079, Irkutsk, ul. Karla Marksa; e-mail: polina.and38@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Корнилов Мичил Сергеевич – аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (690050, г. Владивосток, просп. Острякова, 2; тел. 8 (4232) 44-63-53; e-mail: Tgmukornilov@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0460-7697>

Kornilov Michil Sergeevich – Postgraduate at the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University (690050, Vladivostok, prosp. Ostryakova, 2; tel. 8 (4232) 44-63-53; e-mail: Tgmukornilov@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0460-7697>

Жданова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 24-03-52; e-mail: svetnii@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Zhdanova Svetlana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Important Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 24-03-52; e-mail: svetnii@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Яковлев Анатолий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru)

Yakovlev Anatoly Alexandrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Epidemiology and Military Epidemiology, Pacific State Medical University (e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru)

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; руководитель лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: obogarkov@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Ogarkov Oleg Borisovich – Doctor of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: obogarkov@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>