

© ВАСИЛЕНКО Н.В., БУДРИЦКИЙ А.М., 2014

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СЕМЕЙСТВА *M. TUBERCULOSIS*

ВАСИЛЕНКО Н.В., БУДРИЦКИЙ А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

### Резюме.

В обзорной статье представлены данные о современных методах классификации микобактерий, сполиготипах и генетических семействах микобактерий туберкулеза, в том числе микобактерий с лекарственной устойчивостью, распространенных в различных странах мира, и клиническом значении микобактерий туберкулеза генетического семейства Beijing. Проанализированы материалы отечественных и зарубежных исследований по этой проблеме.

*Ключевые слова:* *M. tuberculosis*, сполиготипы, Beijing, лекарственная устойчивость.

### Abstract.

This literature review concerns the data about present-day methods of classification of mycobacteria, spoligotypes and the genetical families of *Mycobacterium tuberculosis* including those with drug resistance which are spread in different countries of the world and also clinical significance of *Mycobacterium tuberculosis* of the genetic family Beijing. The results of home and foreign investigations in this field have been analyzed.

*Key words:* *M. tuberculosis*, spoligotypes, Beijing, drug resistance.

Методы типирования микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis*) подразделяют на фенотипические (выявляющие морфологические, биохимические, культуральные характеристики микобактерий) и генотипические (выявляющие структуру ДНК микобактерии). Согласно современным представлениям, идентификация микобактерий должна осуществляться преимущественно генотипическими методами. Это связано с тем, что экспрессия генов микобактерий, как и генов других микроорганизмов, изменяется в зависимости от различных внешних условий. В связи с этим возрастает роль генетических методов типирования возбудителя туберкулеза.

С целью фенотипирования *M. tuberculosis* традиционно используются: культуральные тесты (оценка типов выросших колоний, сроков их роста), биотипирование (ниациновый, каталазный тесты и т.д.), определение антибиограммы (определение лекарственной чувствительности микобактерий непрямым методом абсолютных концентраций на плотных

и жидких питательных средах), фаготипирование. К генотипическим методам идентификации *M. tuberculosis* относятся: исследование полиморфизма длины рестриционных фрагментов хромосомной ДНК (ПДРФ), саузерн-блоттинг, пульс-электрофорез, а также ряд методов ПЦР-типирования – ПЦР-ПДРФ, AFLP-ПЦР (определение полиморфизма длин амплифицированных фрагментов).

Одной из разновидностей ПЦР - типирования является метод сполиготипирования (spacer oligonucleotide typing, spoligotyping - англ.), основанный на выявлении полиморфизма DR локуса хромосомы, который содержит короткие прямые повторы (DR, direct repeats, - англ.) нуклеотидов размером 36 пар оснований, разделенные варибельными по протяженности участками – спейсерами. Метод позволяет дифференцировать штаммы на основании наличия или отсутствия отдельных спейсеров. Метод является высокоспецифичным. Также он позволяет проводить одновременную идентификацию и генотипирование

«не только культур, но и микробных клеток *M. tuberculosis complex* непосредственно в клиническом материале в течение 1-2 дней» [1, 2].

Основными этапами метода сполитипирования являются: выделение ДНК исследуемого штамма *M. tuberculosis*, амплификация DR области хромосомы методом ПЦР, гибридизация полученных ПЦР-продуктов с 43 спейсерными олигонуклеотидами, фиксированными на мембране, детекция сигналов гибридизации с помощью светочувствительной пленки [1, 2, 3].

В настоящее время метод сполитипирования используется для классификации *M. tuberculosis* на подвиды и таксоны [4]. Генотипирование более 39 тысяч штаммов *M. tuberculosis* из 122 стран мира позволило создать международную базу данных SpolDB4.0 [4], в которую вошли 1939 профилей сполитипирования. Эта база данных содержит октальный и двоичный коды описания сполитипов всех микобактерий туберкулезного комплекса (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. canetti* и др.).

В настоящее время выделяют 36 генетических семейств *M. tuberculosis*. Многочисленные исследования, проведенные в мире, позволили выделить девять суперсемейств микобактерий туберкулезного комплекса: *Mycobacterium africanum*, Beijing (пекинское семейство), *M. bovis*, EAI (англ., East African-Indian - восточноафрикано-индийское семейство), CAS (англ., Central Asian – центрально-азиатское семейство), T (широко распространенное, но недостаточно изученное семейство), Haarlem, X (европейское семейство с малым количеством копий IS6110, широко распространенное так же в США и Великобритании), LAM (англ., Latin American and Mediterranean – латиноамерикано-средиземноморское семейство) [5].

Генетическое семейство Afri (nAfri = 180 штаммов) является субклассом *M. tuberculosis complex* и характеризуется отсутствием 8, 9 и 39 сигналов в профиле гибридизации по данным сполитипирования [3]. Генетическое семейство T является наиболее филогенетически древним [6] и наиболее многочисленным семейств, включает более 1,5 тысяч штаммов *M. tuberculosis*. Оно характеризуется наличием 31-го, а также 9 и 10 сигналов гибридизации, по крайней мере, одного сигнала в позициях с

21 по 24 и одновременным отсутствием 33-36 сигналов в профиле гибридизации [3].

Наиболее характерные представители генетического семейства Beijing (nBeijing = 1268 штаммов) имеют сполитип R0/1, который характеризуется отсутствием с 1 по 34 сигналов в профиле гибридизации [3, 4]. По данным Brudey R. et al. (2006) этот сполитип 1, генотипа Beijing, выявленный у 11% изолятов *M. tuberculosis* различного географического происхождения, является одним из наиболее распространенных в мире [4].

Генетическое семейство EAI (англ., East African-Indian - восточноафрикано-индийское семейство; nEAI = 907 штаммов) классифицируется по наличию по крайней мере одного сигнала в позициях 1 - 30 и одновременному отсутствию 29 - 32 и 34 сигналов в профиле гибридизации [3, 4]. Семейство Haarlem (nHaarlem = 1034 штаммов) характеризует наличие, по крайней мере, одного сигнала в позициях с 1 по 30 и одновременное отсутствие в профиле гибридизации 31, а также 33 - 36 сигналов [6]. Генетическое семейство LAM включает два подсемейства LAM-1 (nLAM-1 = 819 штаммов) и LAM-2 (nLAM-2 = 294 штамма) и характеризуется одновременным отсутствием 21 - 24 и 33 - 36 сигналов, а также присутствием по крайней мере одного сигнала в позициях с 1 по 30 [6]. Семейство X (nX = 1186 штаммов) имеет в профиле гибридизации одновременное отсутствие 18-го и 33 - 36 сигналов или, иногда одновременное отсутствие 18-го и 39 - 42 сигналов [3, 4, 6].

Среди изученных профилей сполитипирования выделяют сполитипы, распространенные повсеместно, и сполитипы, характерные для отдельных географических территорий. Наиболее распространенными в мире, по данным Sola C. и соавт. [7], являются штаммы *M. tuberculosis* генотипа Beijing, обнаруженные впервые в Китайской провинции Beijing, где их удельный вес составил 92% среди всех исследованных изолятов *M. tuberculosis* [8]. В последующем было выявлено распространение данного генотипа *M. tuberculosis* в других азиатских странах: Монголия, Таиланд, Южная Корея, Вьетнам, где, возможно, он является эндемичным [9]. Дальнейшие исследования показали распространение *M. tuberculosis* генотипа Beijing на территориях других континентов: в Южной Африке [8], Ка-

нарских островах [10], Колумбии [11], США [12]. В целом, к генетическому семейству Beijing относится 11% всех представленных в международной базе сполиготипов *M.tuberculosis* [4, 5]. Одним из объяснений такого широкого распространения *M.tuberculosis* генотипа Beijing во всем мире считается недостаточная эффективность вакцины БЦЖ, которая не обеспечивает эффективной защиты против инфицирования штаммами генотипа Beijing [13].

Данные последних исследований показали, что частота встречаемости *M.tuberculosis* генотипа Beijing значительно варьирует в зависимости от географической локализации территории. Наиболее часто *M.tuberculosis* генотипа Beijing встречаются в странах Азии: в Гонконге – 70% [14], Вьетнаме – 53% [15], Таиланде – 38% [16], Индонезии – 34% [6], Азербайджане – 70% [17]. В США встречаемость данного генотипа значительно ниже и составляет 25% [18].

*M.tuberculosis* генотипа Beijing характеризуются наличием от 15 до 20 копий вставочных элементов IS6110, выявляемых методом RFLP IS6110. При сполиготипировании штаммы этого генотипа характеризуются наличием 9 последних спейсеров (с 35-го по 43-й) при отсутствии всех остальных спейсеров [3]. К генотипу Beijing относится также семейство W-штаммов [19], обладающих множественной лекарственной устойчивостью и вызвавших несколько внутрибольничных вспышек туберкулеза в США [20, 21]. Изучение распространенности *M.tuberculosis* генотипа Beijing и компьютерный анализ степени сходства данных штаммов с расчетом коэффициента Диса был проведен так же в Эстонии, где коэффициент Диса составил 65% [22], в Индонезии – 66% [6], во Вьетнаме – 68% [15], на Канарских островах – 75% [10], на северо-западе России – 76% [23].

Генотипирование лекарственно-устойчивых *M.tuberculosis*, проведенное О.В. Нарвской, выявило преобладание полирезистентных и мультирезистентных штаммов генотипа Beijing на территории Северо-Запада России [23]. В результате изучения автором 345 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных на территории Санкт-Петербурга и Северо-Запада России в 1998 – 2001 г., было определено 69 вариантов профилей сполиготипирования, 30 из которых были представлены кластерами, остальные

сполиготипы являлись уникальными, т. е. были выделены от одного больного. Автором также был установлен преобладающий на изучаемой территории сполиготип R0/1, выявленный у штаммов *M.tuberculosis* 49,9% больных, который относится к семейству Beijing. В дальнейшем была проанализирована географическая распространенность штаммов *M.tuberculosis*, имеющих сполиготип R0/1 семейства Beijing, и выявлена неравномерность его распространения в различных странах мира. Так, в Америке удельный вес данного сполиготипа составляет 2 – 16%, в странах Европы, Африки, центральной Азии и Среднего Востока – от трех до пяти процентов, в странах дальневосточного региона – до 45% и более [4, 5, 14, 15, 18, 24].

О.В. Нарвской [23] было установлено, что на территории Северо-Запада России к генетическому семейству Beijing относится 51,3% штаммов изученной популяции. Автором было также установлено, что помимо штаммов *M. tuberculosis* семейства Beijing на территории Северо-запада России циркулируют штаммы генетического семейства группы T (17,7%), группы семейств Haarlem (13,3%) и штаммы латиноамерикано-средиземноморских семейств (14,5%) – LAM (англ., Latin-American and Mediterranean). Проведенные исследования позволили создать российскую базу данных генотипов штаммов *M. tuberculosis* и выявить несколько сполиготипов, не имеющих в международной базе данных, а следовательно, встречающихся преимущественно на территории России.

Для более детального анализа структуры популяции *M.tuberculosis*, циркулирующей в изучаемой географической территории, О.В. Нарвской использовались комплексные исследования: помимо метода сполиготипирования, выполнен анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов IS6110. В результате была выявлена гетерогенность штаммов *M.tuberculosis* семейства Beijing по маркеру IS6110, тогда как по DR-локусу штаммы были фактически идентичны. Это позволило автору прийти к выводу, что для оценки генетического разнообразия популяции *M.tuberculosis*, в особенности штаммов семейства Beijing, целесообразно использовать независимые генетические маркеры.

Рассматриваемая научная работа ценна тем, что в ней имеются новые подходы к

раскрытию теории вопроса значения геномного полиморфизма *M.tuberculosis* в эпидемиологическом процессе, выявлено клинико-патогенетическое и эпидемиологическое значение *M.tuberculosis* различных генотипов. Автором сделаны выводы о связи устойчивости к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу с генотипом Beijing, что показывает возможность использования избранных методов для динамического слежения за популяцией лекарственно-резистентных *M.tuberculosis*. Это позволит разрабатывать научно-обоснованные программы мониторинга и борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом, основываясь на популяционных исследованиях с помощью молекулярно-генетических методов.

Исследования распространенности *M.tuberculosis* генотипа Beijing проведены и в некоторых странах бывшего Советского Союза. В Эстонии частота встречаемости *M.tuberculosis* данного генетического семейства составляет 29,2% [22], в Баренц-регионе России – 42,0% [25], на Северо-западе России – 51,3% [26], в Центральном регионе России – 43,4% [27], в Западной Сибири – 36,6% [28], в Республике Тыва – 50,0% [29].

ЦНИИТ РАМН совместно с Нью-Йоркским национальным институтом здравоохранения было протипировано методом IS6110-RFLP более 1000 штаммов *M.tuberculosis* на территории России, классификация которых осуществлялась по базе данных PHRI (Нью-Йорк) [30]. Наибольшее число протипированных штаммов относилось к W-семейству (37,9%), причем преобладали W148 штаммы, ранее обнаруженные в Пекине и Нью-Йорке. Вторыми по распространенности были штаммы AI-семейства (20,2%), кроме того, были выявлены *M.tuberculosis*, не относящиеся ни к одному из семейств, т.е. обладающие уникальным профилем гибридизации (19,7%). Предварительные результаты не позволили выделить преобладание какого-либо генотипического варианта *M.tuberculosis* на исследованных территориях России [30].

Генотипирование штаммов *M.tuberculosis* из Республики Тыва, проведенное методами IS6110-RFLP и сполиготипирования, выявило преобладание в исследованной популяции штаммов *M.tuberculosis* W-семейства (60,6%), что превышало распространенность подобных штаммов в целом по России (37,9%)

[29]. Штаммы *M.tuberculosis* AI-семейства авторами работы были выявлены в 19,7% случаев.

Дальнейшие исследования позволили выявить особенности инфекции, вызванной штаммами *M.tuberculosis* различных генотипов, в том числе штаммами генотипа Beijing. Этими особенностями явились: более тяжелое течение туберкулезного процесса, сравнительно небольшая давность заболевания, возраст больных до 30 лет, высокая трансмиссивность лекарственно-резистентных штаммов данного семейства [23, 31-34]. Так, в результате обследования 144 больных туберкулезом органов дыхания на территории Санкт-Петербурга и Северо-Запада России [34] было выявлено, что *M.tuberculosis* генотипа Beijing вызывают распространенные полисегментарные (в 82,4% случаев) деструктивные процессы, характеризующиеся прогрессирующим течением (40,5% случаев) и обильным бактериовыделением (77,0% случаев). Это, в свою очередь, связано с более высокой вирулентностью *M.tuberculosis* генотипа Beijing (64,7%) и с полирезистентностью, наиболее часто встречающейся у *M.tuberculosis* данного генетического семейства. По данным Н. В. Сапожниковой [34], 75,6% штаммов *M.tuberculosis* генотипа Beijing характеризовалось наличием полирезистентности, тогда как только 51,1% *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов были устойчивы к двум и более препаратам. Ценным выводом данной работы явилось заключение о том, что значительно чаще первичная лекарственная устойчивость выявляется в том случае, когда заболевание туберкулезом вызвано микобактериями генетического семейства Beijing. Результаты исследования, приведенные автором, свидетельствуют, что первично множественной лекарственной устойчивостью обладало 53,7% штаммов *M.tuberculosis* генотипа Beijing и только 22,2% штаммов *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов.

В исследованиях Ю. Н. Левашева и соавт. [31] в результате изучения 293 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от 148 впервые выявленных и 135 больных хроническим туберкулезом органов дыхания, было убедительно доказано, что туберкулез легких, вызванный *M.tuberculosis* генотипа Beijing, характеризуется выраженными симптомами интоксикации, двусторонним полисегментарным

поражением легочной ткани по данным рентгенологического исследования, массивным бактериовыделением, в том числе методом прямой бактериоскопии (92,6%), неуклонным прогрессирующим течением заболевания. В работе было также показано, что первичная мультирезистентность *M.tuberculosis* генотипа Beijing в 2 раза превышала таковую у *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов, также, как и устойчивость к резервным противотуберкулезным препаратам (41,5% - к этионамиду, 29,3% - к рифабутину) [31].

Данные о высокой частоте лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* генотипа Beijing были подтверждены многочисленными исследованиями в различных странах мира. В Иране 36% *M.tuberculosis* генотипа Beijing обладали лекарственной устойчивостью к одному из основных противотуберкулезных препаратов [36]. Во Вьетнаме *M.tuberculosis* генотипа Beijing были устойчивы к изониазиду в 28% случаев, стрептомицину – в 42% случаев, рифампицину – в 3% случаев, этамбутолу – 3% случаев [15]. В Эстонии *M.tuberculosis* данного генетического семейства обладали лекарственной резистентностью к одному из основных противотуберкулезных препаратов в 70,5% случаев, а множественную лекарственную устойчивость имели 34,4% изученных штаммов *M.tuberculosis* генотипа Beijing [22].

С более частым наличием лекарственной устойчивости у *M.tuberculosis* генотипа Beijing связана, по-видимому, и достаточно низкая эффективность лечения больных, туберкулез у которых вызван микобактериями этого генетического семейства. Так, Н. В. Сапожникова [34] отмечает у больных, выделяющих *M. tuberculosis* генотипа Beijing, к концу стационарного этапа лечения сохранение интоксикационного синдрома в 35,1% случаев (у больных, выделяющих *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов – 12,9%), сохранение бактериовыделений в 52,7% случаев (что в 2,5 раза чаще, чем у больных, выделяющих *M.tuberculosis* индивидуальных генотипов), сохранение полостей распада – 63,5%.

В целом, в литературе имеются скудные данные об эффективности лечения туберкулеза органов дыхания, вызванного *M.tuberculosis* различных генотипов.

В 2001 году в Республике Беларусь было впервые проведено молекулярное типиро-

вание лекарственно-резистентных штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих в пенитенциарных учреждениях [30]. В результате ПДРФ IS6110 анализа 44 штаммов *M.tuberculosis* авторами было выявлено преобладание в пенитенциарных учреждениях микобактерий W-семейства (63,3%) с высоким процентом смешанных культур (11,4%, в отличие от общелечебной сети, где процент смешанных культур составляет 0,2%) [30].

В дальнейшем в 2006 году Василенко Н.В. с соавт. [37] также было проведено генотипирование 194 лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis*, выделенных в различных областях Республики Беларусь. Это исследование показало, что на территории Беларуси наиболее распространены *M.tuberculosis* генетических семейств Beijing – 43,8% и семейства T – 34,0%. Если данные по распространенности *M.tuberculosis* семейства Beijing в Беларуси отражают ситуацию в России и в странах бывшего Советского Союза в целом, то причины широкого распространения штаммов T-семейства требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, современные молекулярно-генетические методы типирования возбудителя туберкулеза позволили доказать, что популяция микобактерий генотипически гетерогенна, при этом в пределах каждой географической территории можно выделить как наиболее эпидемически значимые семейства микобактерий, которые представляют наибольшую опасность, так и менее значимые генетические семейства. Дальнейшее изучение причин преимущественного распространения тех или иных генетических семейств *M.tuberculosis* позволит разрабатывать методы, способствующие улучшению эпидемиологической ситуации.

## Литература

1. Генотипирование возбудителя туберкулеза методом сполиготипирования : пособие для врачей / О. В. Нарвская [и др.] ; Санкт-Петербургский НИИЭМ имени Пастера. – СПб., 2004. – 19 с
2. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology / J. Kamerbeek [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1997 Apr. – Vol. 35, N 4. – P. 907–914.
3. Spacer oligonucleotide typing of bacteria of

- the Mycobacterium tuberculosis complex: recommendations for standardised nomenclature / J. W. Dale [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001 Mar. – Vol. 5, N 3. – P. 216–219.
4. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population, genetics and epidemiology / K. Brudey [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2006 Mar. – Vol. 6. – P. 23.
  5. Snapshot of moving and expanding clones of Mycobacterium tuberculosis and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study / I. Filliol [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003 May. – Vol. 41, N 5. – P. 1963–1970.
  6. Global distribution of Mycobacterium tuberculosis spoligotypes / I. Filliol [et al.] // *Emerg. Inf. Dis.* – 2002 Nov. – Vol. 8, N 11. – P. 1347–1349.
  7. Spoligotype database of Mycobacterium tuberculosis: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives / C. Sola [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001 May-Jun. – Vol. 7, N 3. – P. 390–396.
  8. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of Mycobacterium tuberculosis: a systematic review / J. R. Glynn [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. 843–849.
  9. Молекулярная эпидемиология туберкулеза / О. В. Нарвская [и др.] // *Большой целевой журнал о туберкулезе.* – 2000. – № 7/8. – С. 4–6.
  10. Epidemiological evidence of the spread of a Mycobacterium tuberculosis strain of the Beijing genotype on Gran Canaria island / J. A. Caminero [et al.] // *Am. Respir. Crit. Care Med.* – 2001 Oct. – Vol. 164, N 7. – P. 1165–1170.
  11. Clinical and programmatic mismanagement rather than community outbreak as the cause of chronic, drug-resistant tuberculosis in Buenaventura, Colombia, 1998 / K. F. Laserson [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000 Jul. – Vol. 4, N 7. – P. 673–683.
  12. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994–2010 / S. Bamrah [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013 Nov. – Vol. 17, N 11. – P. 1414–1419.
  13. Шилова, М. В. Туберкулез в России в конце XX века / М. В. Шилова // *Проблемы туберкулеза.* – 2001. – № 5. – С. 8–13.
  14. Seventy percent of the Mycobacterium tuberculosis isolates in Hong Kong represent the Beijing genotype / M. Y. Chan [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2001 Aug. – Vol. 127, N 1. – P. 169–171.
  15. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype emerging in Vietnam / D. D. Anh [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2000 May-Jun. – Vol. 6, N 3. – P. 302–305.
  16. Restriction fragment length polymorphism study of Mycobacterium tuberculosis in Thailand using IS6110 as probe / P. Palittapongarnpim [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1997 Aug. – Vol. 1, N 4. – P. 370–376.
  17. Multidrug-resistant tuberculosis in prison inmates, Azerbaijan / G. E. Pfyffer [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2001 Sep-Oct. – Vol. 7, N 5. – P. 855–861.
  18. Characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients in Houston, Texas by spoligotyping / H. Soini [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000 Feb. – Vol. 38, N 2. – P. 669–676.
  19. Van Soolingen, D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements / D. Van Soolingen // *J. Intern. Med.* – 2001 Jan. – Vol. 249, N 1. – P. 1–26.
  20. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clone family / P. J. Bifani [et al.] // *JAMA.* – 1996 Feb. – Vol. 275, N 6. – P. 452–457.
  21. Spread of strain W, a highly drug-resistant strain of Mycobacterium tuberculosis, across the United States / T. Agerton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999 Jul. – Vol. 29, N 1. – P. 85–92.
  22. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia / A. Kruuner [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2001 Sep. – Vol. 39, N 9. – P. 3339–3345.
  23. Нарвская, О. В. Геномный полиморфизм Mycobacterium tuberculosis и его значение в эпидемическом процессе : автореф. ... дис. д-ра мед. наук : 03.00.07 / О. В. Нарвская ; ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера МЗ РФ». – СПб., 2003. – 35 с.
  24. Spread of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains of the Beijing genotype in the Archangel oblast, Russia / O. S. Toungousova [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002 Jan. – Vol. 40, N 6. – P. 1930–1937.
  25. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients with pulmonary tuberculosis in Archangelsk, Russia / S. Toungousova [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2002. – Vol. 6, N 5. – P. 406–414.
  26. Характеристика циркулирующих на Северо-Западе России штаммов Mycobacterium tuberculosis с использованием сполиготипирования / О. В. Нарвская [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* – 2002. – № 4. – С. 44–47.
  27. Жилин, Ю. Н. Преобладание штаммов Mycobacterium tuberculosis семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области / Ю. Н. Жилин // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2006. – № 2. – С. 31–37.

28. Киншт, В. Н. Молекулярно-эпидемиологический анализ штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Западно-Сибирском регионе / В. Н. Киншт, Ю. Н. Курунов, О. И. Альховик // Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Москва, 3–5 июня 2003 г. – Москва, 2003. – С. 110.
29. Генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из Республики Тыва / А. Г. Матракин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 37–40.
30. Генотипирование микобактерий, выделенных от больных туберкулезом из пенитенциарного учреждения / Л. Н. Черноусова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 60–62.
31. Клиническое значение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов, циркулирующих на северо-запада России / Ю. Н. Левашев [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 56–61.
32. Нарвская, О. В. Возбудитель туберкулеза в современных условиях / О. В. Нарвская, И. В. Мокроусов, А. Б. Жебрун // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – Т. 4, № 11. – С. 13–15.
33. Сапожникова, Н. В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя : автореф. ... дис. канд. мед. наук : 14.00.26 / Н. В. Сапожникова. – СПб, 2003. – 22 с.
34. Туберкулез легких, вызванный *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов / Н. В. Сапожникова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 10. – С. 13–15.
35. Вишневский, Б. И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза на Северо-Западе России / Б. И. Вишневский, Е. Б. Вишневская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 5. – С. 42–45.
36. Evaluation of tuberculosis transmission in Tehran: using RFLP and spoligotyping methods / P. Farnia [et al.] // J. of Infect. – 2004 Aug. – Vol. 49, N 2. – P. 94–101.
37. Спoлигoтипирование лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* циркулирующих на территории Беларуси / Н. В. Василенко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 4. – С. 70–73.

Поступила 03.06.2014 г.

Принята в печать 05.12.2014 г.

#### Сведения об авторах:

Василенко Н.В. – к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Лазо, д.97, кв.3. Тел.моб.: +375 (29) 333-75-35 – Василенко Наталья Владимировна.