



## Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ<sup>1</sup>, Е. Е. ЛАРИОНОВА<sup>1</sup>, Е. А. КИСЕЛЕВА<sup>1</sup>, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА<sup>1</sup>, А. Э. ЭРГЕШОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

<sup>2</sup> ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить динамику частоты выявления МБТ основных филогенетических линий с различными генетическими детерминантами устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

**Материалы и методы.** Исследовано 965 культур микобактерий, выделенных от больных туберкулезом легких в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. Определены сполитотипы выделенных культур МБТ и наличие мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

**Результаты.** В 2016–2021 гг. по сравнению с 1998–2003 гг. повысилась частота встречаемости МБТ Пекинской сублинии с 50,72% до 64,60%. В рамках Евро-Американской линии снизилась частота выявления МБТ сублинии LAM9 (с 40,00% до 14,81%) с повышением частоты выявления МБТ сублинии T1 (с 27,11% до 41,36%). Произошел отбор МБТ с МЛУ-генотипом rpoB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr [1]. МБТ с генотипической устойчивостью к фторхинолонам были выявлены только в культурах 2016–2021 гг., причем МБТ с преШЛУ-генотипом достоверно чаще встречались у МБТ Пекинской сублинии по сравнению с МБТ Евро-Американской линии (21,67% против 3,73%,  $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, филогенетические линии, лекарственная устойчивость, сполитотипирование, мутации.

**Для цитирования:** Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Киселева Е. А., Черноусова Л. Н., Эргешов А. Э. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 27–36. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>

## Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures Isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021

S. N. ANDREEVSKAYA<sup>1</sup>, E. E. LARIONOVA<sup>1</sup>, E. A. KISELEVA<sup>1</sup>, L. N. CHERNOUSOVA<sup>1</sup>, A. E. ERGESHOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pthisiology and Pulmonology Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate changes in detection frequency of *Mycobacterium tuberculosis* of the main phylogenetic lines with various genetic determinants of resistance to rifampicin, isoniazid and fluoroquinolones in 1998–2003 and 2016–2021.

**Subjects and Methods.** 965 mycobacterial cultures were studied, those cultures were isolated from pulmonary tuberculosis patients in 1998–2003 and 2016–2021. The spoligotypes of isolated *Mycobacterium tuberculosis* cultures and presence of gene mutations associated with resistance to isoniazid, rifampicin, and fluoroquinolones were determined.

**Results.** In 2016–2021 versus 1998–2003, the incidence of Beijing subline increased from 50,72% to 64,60%. Within Euro-American line, the detection frequency of subline LAM9 decreased (from 40,00% to 14,81%), while the detection frequency of subline T1 increased (from 27,11% to 41,36%). *Mycobacterium tuberculosis* with MDR genotype rpoB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr [1] was selected. *Mycobacterium tuberculosis* with genotypic resistance to fluoroquinolones was detected only in cultures of 2016–2021, and *Mycobacterium tuberculosis* with preXDR genotype was significantly more common in Beijing subline compared to Euro-American line (21,67% vs. 3,73%,  $p < 0,05$ ).

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, phylogenetic lines, drug resistance, spoligotyping, mutations.

**For citations:** Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Kiseleva E. A., Chernousova L. N., Ergeshov A. E. Comparative Molecular Genetic Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* Cultures Isolated in the European Part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 27–36 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36>

Для корреспонденции:  
Андреевская Софья Николаевна  
E-mail: andsofia@mail.ru

Correspondence:  
Sophya N. Andreevskaya  
Email: andsofia@mail.ru

## Введение

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) обусловлена мутациями в структурных генах, и различные варианты мутаций неоднозначно влияют на жизнеспособность микроорганизма [9]. Степень влияния генетических детерминант устойчивости на биологические свойства МБТ во многом зависит от общего генетического фона, на который, в частности, влияет принадлежность МБТ к определенной филогенетической линии [6].

На территории РФ широко представлены МБТ двух филогенетических линий [5, 16]. Одна из них, Восточно-Азиатская линия, включает МБТ Пекинской сублинии, которые широко распространены во многих регионах мира и обладают рядом специфических свойств, таких как высокая трансмиссивность и повышенная выживаемость в макрофагах [1, 2]. Вторая линия МБТ – Евро-Американская, распространена в странах Европы, Америки и Африки. Для ряда регионов, например, стран Латинской Америки, Гвинеи и Эфиопии, МБТ этой линии имеют наибольшую эпидемиологическую значимость [7, 8, 11].

Принято считать, что МБТ Пекинской сублинии часто имеют множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) [15, 18]. Однако в работе китайских исследователей было показано, что большинство МБТ Пекинской сублинии были чувствительными к противотуберкулезным препаратам [21]. Для некоторых МБТ Евро-Американской линии, относящихся к Уральской группе (сполиговарианты SIT35 и SIT262), выделенных на территории РФ и Молдовы, была установлена ассоциация с МЛУ [17, 19].

Традиционным молекулярно-эпидемиологическим подходом, позволяющим оценить эволюционную значимость определенных генотипов МБТ, является оценка способности того или иного генотипа к передаче, формируя кластеры со сходными генотипическими характеристиками [20]. Исследования, касающиеся динамики распространения МБТ Пекинской сублинии, носят противоречивый характер. Так, в Абхазии, Германии, Италии и Шри-Ланке было зафиксировано повышение частоты выявления МБТ этой сублинии. В Германии и Италии это явление, по мнению авторов, было обусловлено иммиграцией населения из стран бывшего СССР и Китая, а повышение частоты регистрации МБТ Пекинской сублинии в Шри-Ланке связали с международным туризмом [12, 16, 22]. При этом в Канаде, в городах Монреаль и Альберта, в которые регулярно прибывают иммигранты из более чем 80-ти стран, не было показано высокого уровня передачи МБТ Пекинской сублинии [10, 11]. Информации о динамике распространения МБТ Евро-Американской линии нами не обнаружено.

Особенно интересные данные, с точки зрения молекулярной эпидемиологии, можно получить, изучая МБТ, сформированные в разных условиях

антропогенного воздействия. Для этого были изучены МБТ, выделенные в двух временных периодах: 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. Период 1998–2003 гг. был временем ухудшения эпидемиологических показателей по туберкулезу в России (1991–2000 гг. с достижением плато в 2001–2005 гг.), а отсутствие новых эффективных препаратов способствовало формированию лекарственно-устойчивого туберкулеза [4]. Период 2016–2021 гг. характеризовался улучшением показателей по туберкулезу (на что не повлияла пандемия COVID-19), успешным внедрением новых препаратов и схем химиотерапии [3].

## Цель исследования

Оценить динамику частоты выявления МБТ основных филогенетических линий с различными генетическими детерминантами устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

## Материалы и методы

Исследование проведено на культурах из исследовательской коллекции ФГБНУ «ЦНИИТ», выделенных от больных туберкулезом легких из Москвы и Московской области, регионов Центрального федерального округа и Северо-Кавказского федерального округа в периоды 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

ДНК из культур выделяли набором реагентов «Амплитуб-РВ», комплект № 1 (Синтол, Россия). Для определения генотипической устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам применяли или микрочиповую технологию (наборы «ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-БИОЧИП-2» (БИОЧИП-ИМБ, Россия)) или метод мультиплексной ПЦР (наборы «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-ФQ-РВ» (Синтол, Россия)).

Сполиготипирование проводили на микрочипах с набором реагентов «СПОЛИГО-БИОЧИП» (Биочип-ИМБ, Россия). Разделение споллиговариантов на группы осуществляли на основе максимального родства, объединяющего споллигопрофилей, различающиеся не более чем двумя последовательными делеционными событиями, что было установлено с использованием ресурса «MIRU-VNTR PLUS» ([www.miru-vntrplus.org](http://www.miru-vntrplus.org)). Каждая выделенная совокупность споллигопрофилей получила название по номенклатуре базы данных SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>).

При оценке результатов исследования использовали описательную статистику: количество наблюдений, частота, доля (в %), 95-процентный доверительный интервал (95%ДИ). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Весь анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты исследования

Суммарно методом сполитогипирования было исследовано 985 МБТ, из которых 485 было выделено в 1998–2003 гг. (далее – ретропопуляция) и 500 культур – в 2016–2021 гг. (далее – современная популяция). Показано, что в обоих анализируемых периодах доминировали МБТ, принадлежащие к Восточно-Азиатской и Евро-Американской филогенетическим линиям. МБТ Южно-Азиатской линии были выделены только в ретропопуляции, а линии Центрально-Азиатской – только в современной популяции и очень низком проценте случаев. Доля культур МБТ, которые не были отнесены ни к одной из основных генотипических линий, не превышала 3% в ретропопуляции и современной популяции. В ретропопуляции частота МБТ Восточно-Азиатской и Евро-Американской линий статистически значимо не отличалась. В СП ведущей линией МБТ стала Восточно-Азиатская (рис. 1А).

МБТ  
Восточно-Азиатской линии

МБТ Восточно-Азиатской линии в обоих изучаемых периодах были представлены одним сполитогариантом – SIT1, относящимся к Пекинской сублинии, и, следовательно, Восточно-Азиатская линия была достаточно однородной. Анализ генотипической резистентности МБТ Пекинской сублинии по генам, ассоциированным с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, позволил проследить изменение структуры популяции МБТ Пекинской сублинии в динамике (рис. 2).

В обоих изучаемых периодах среди МБТ Пекинской сублинии доминировали МБТ с МЛУ-генотипом, т. е. несущие те или иные мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину (groB) и изониазиду (katG и/или промотор inhA): 123/245 (50,20%) в ретропопуляции и 176/323 (54,49%) в современной популяции. Однако качественный состав генотипической МЛУ достаточно сильно изменился. В ретропопуляции около половины культур с МЛУ-генотипом 70/123 (56,71%, 95%ДИ 48,08–65,32%) имели сочетание мутаций katG315\_Ser->Thr(1)+groB531\_Ser->Leu (далее: классический МЛУ-генотип), которые в ряде случаев были дополнены мутацией inhA15\_C->T. Остальные МБТ с МЛУ-генотипом отличались от классического МЛУ-генотипа по мутациям в katG (katG315\_Ser->Arg, katG315\_Ser->Asn, katG315\_Ser->Gly) и/или в groB (groB511\_Leu->Pro, groB513\_Leu->Pro, groB514, TTC ins, groB526\_His->Arg, groB526\_His->Asn, groB526\_His->Asp, groB526\_His->Leu, groB526\_His->Tyr, groB531\_Ser->Trp, groB533\_Leu->Pro, groB562\_His->Leu, groB572\_Ser->Phe), далее – «неклассический» МЛУ-генотип. В современной популяции доля МБТ с классическим МЛУ-генотипом увеличилась

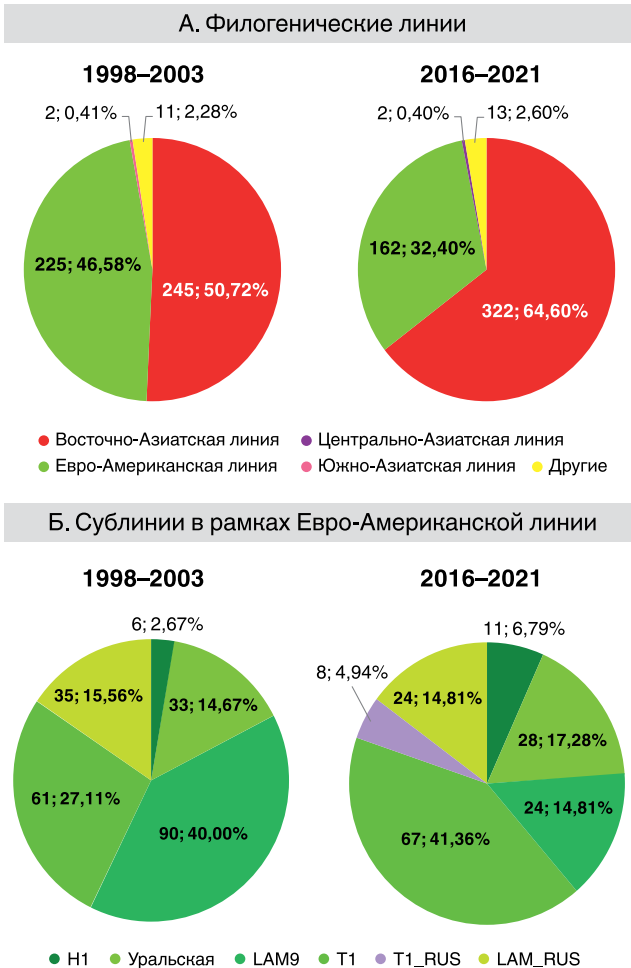
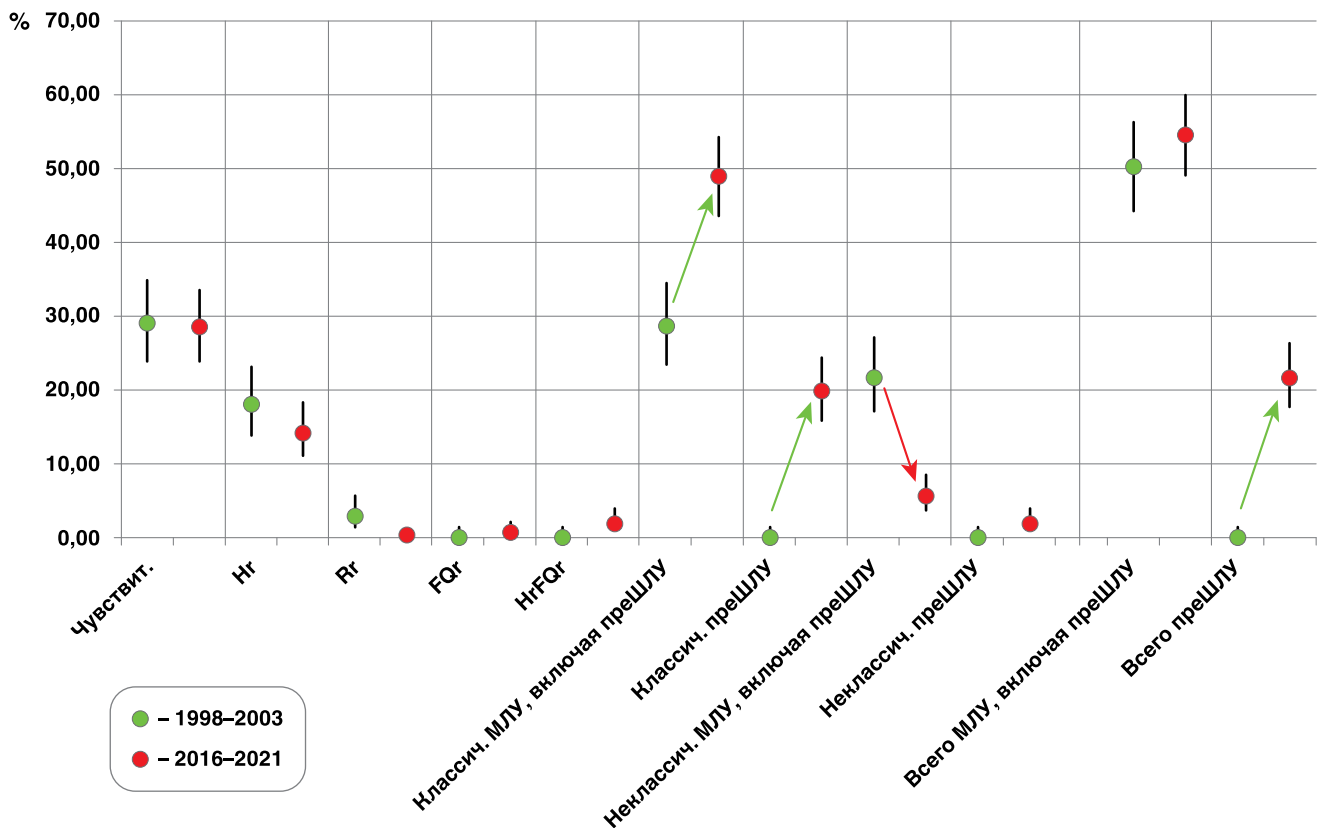


Рис. 1. Частота встречаемости (А) основных фенотипических линий *M. tuberculosis*; (Б) – сублиний *M. tuberculosis* в рамках Евро-Американской линии в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг.

Fig. 1. Frequency (A) of the main phenotypic lines of *M. tuberculosis*; (B) *M. tuberculosis* sublines within Euro-American line in 1998–2003 and 2016–2021

по сравнению с ретропопуляцией (158/176; 89,77%; 95%ДИ 84,41–93,43%).

Генотипическая устойчивость к фторхинолонам была отмечена только в современной популяции и была обусловлена мутациями в gyrA (gyrA88\_Gly->Cys, gyrA90\_Ala->Val, gyrA91\_Ser->Pro, gyrA94\_Asp->Ala, gyrA94\_Asp->Asn, gyrA94\_Asp->Gly, gyrA94\_Asp->His, gyrA94\_Asp->Tyr). Следствием комбинации мутаций в gyrA с МЛУ-генотипом было появление предширокой лекарственной устойчивости (преШЛУ) возбудителя. Чаще преШЛУ-генотип формировался на основе классического МЛУ-генотипа – 64/158 (40,51%; 95%ДИ 33,17–48,30%). МБТ с преШЛУ-генотипом, несущие мутации gyrA94\_Asp->Gly, gyrA90\_Ala->Val и gyrA94\_Asp->Ala были кластеризованы, что свидетельствует об активном распространении этих мутантных вариантов в современной популяции. Случаи формирования преШЛУ-генотипа на базе «неклассического» МЛУ-генотипа также встреча-



**Рис. 2.** Генотипическая устойчивость *M. tuberculosis* Пекинской сублинии

Обозначения: Чувствит. – отсутствуют мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам; Hr – генотипическая устойчивость к изониазиду без устойчивости к рифампицину и фторхинолонам; Rr – генотипическая устойчивость к рифампицину без устойчивости к изониазиду и фторхинолонам; FQr – генотипическая устойчивость к фторхинолонам без устойчивости к рифампицину и изониазиду; HrFQr – генотипическая устойчивость к изониазиду и фторхинолонам без устойчивости к рифампицину; зеленая стрелка – статистически значимое повышение показателя; красная стрелка – статистически значимое снижение показателя

**Fig. 2.** Genotypic resistance of *M. tuberculosis* of Beijing subtype

Symbols: Susceptible – there is no mutations in genes associated with resistance to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones; Hr – genotypic resistance to isoniazid without resistance to rifampicin and fluoroquinolones; Rr – genotypic resistance to rifampicin without resistance to isoniazid and fluoroquinolones; FQr – genotypic resistance to fluoroquinolones without resistance to rifampicin and isoniazid; HrFQr – genotypic resistance to isoniazid and fluoroquinolones without resistance to rifampicin; the green arrow – statistically significant increase of the parameter; the red arrow – statistically significant decrease of the parameter

лись, но, учитывая незначительное число культур МБТ с «неклассическим» МЛУ-генотипом в современной популяции, они не имеют существенного эпидемического значения. В целом преШЛУ-генотип у МБТ Пекинской сублинии был выявлен в 70/323 (21,67%, 95% ДИ 17,53–26,48%) случаях.

Частота встречаемости остальных генотипических вариантов МБТ Пекинской сублинии в изучаемых периодах статистически значимо не изменилась: МБТ, не несущие значимых для формирования лекарственной устойчивости мутаций в изучаемых генах, выделялись приблизительно в 30% случаев, изониазид-резистентный генотип – приблизительно в 15% случаев. В единичных случаях были выявлены МБТ Пекинской сублинии с генотипической устойчивостью только

к рифампицину, только к фторхинолонам или к сочетанию рифампицина и фторхинолонов, причем два последних варианта были выделены только в современной популяции.

### Евро-Американская линия

Евро-Американская линия МБТ по сравнению с Восточно-Азиатской была более полиморфной и включала несколько четко выраженных сублиний, отличающихся структурой споллигопрофилей (табл. 1).

Анализ частоты встречаемости МБТ определенных сублиний в рамках Евро-Американской линии в динамике показал, что в современной популяции были выделены МБТ сублинии T1\_RUS2, кото-





а в современной популяции не встречались. И, наоборот, часть крупных кластеров была выявлена только в современной популяции (SIT20 сублинии LAM9, SIT172 сублинии T1, SIT280 сублинии T1\_RUS2).

Частота встречаемости мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, различалась у МБТ разных сублиний Евро-Американской линии. Так, частота формирования МЛУ-генотипа у МБТ сублинии LAM9 была сравнима с таковой у МБТ Пекинской сублинии и статистически значимо не отличалась в оба периода (около 40%). Частота

выявления МЛУ-генотипа у МБТ сублинии LAM-RUS и Уральской сублинии была несколько ниже – около 15–20%. Малочисленность сублиний H1 и T1\_RUS2 не позволила сделать выводы по частоте формирования генотипической МЛУ. Особенностью МБТ сублинии T1 было то, что в ретропопуляции мутации в генах устойчивости у МБТ этой сублинии практически не возникали (табл. 2).

Случаи генотипической преШЛУ, которые регистрировались в современной популяции у МБТ Евро-Американской линии, были единичными: 6/161 (3,73%, 95%ДИ 1,72–7,89%).

**Таблица 2. Генотипическая устойчивость МБТ Евро-Американской линии**

*Table 2. Genotypic resistance of M. tuberculosis of Euro-American line*

Генотипич. ЛУ	Период	Частота встречаемости в рамках сублинии, абс. (%) [95% ДИ]						
		H1	Уральская	LAM9	T1_RUS2	T1	LAM-RUS	Всего ЕАЛ
Чувств.	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	15 (45,45) [29,84–62,01]	35 (38,89) [28,79–48,25]	–	54 (87,10) [76,55–93,31]	20 (57,14) [40,86–72,02]	126 (55,75) [49,23–62,08]
	2016–2021	7 (63,64) [35,38–84,83]	16 (57,14) [39,07–73,49]	9 (37,50) [21,16–57,29]	7 (87,50) [52,91–97,76]	55 (83,33) [72,57–90,43]	16 (66,67) [46,71–82,03]	110 (68,32) [60,78–75,01]
Hr	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	9 (27,27) [15,07–44,22]	17 (18,89) [12,14–28,18]	–	5 (8,06) [3,49–17,53]	8 (22,86) [12,07–39,02]	41 (18,14) [13,66–23,68]
	2016–2021	1 (9,09) [1,62–37,74]	6 (21,43) [10,21–39,54]	5 (20,83) [9,24–40,47]	–	9 (13,64) [7,34–23,93]	2 (8,33) [2,32–25,85]	23 (14,29) [9,71–20,52]
Rr	1998–2003	–	–	1 (1,11) [0,19–5,90]	–	1 (1,61) [0,29–8,59]	1 (2,86) [0,51–14,53]	3 (1,33) [0,45–3,83]
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	–	–	–	–	1 (0,62) [0,11–3,43]
FQr	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	–	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	–	2 (1,24) [0,34–4,42]
Классич. МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	1 (16,67) [3,01–56,35]	4 (12,12) [4,82–27,33]	18 (20,00) [12,75–28,82]	–	–	1 (2,86) [0,51–14,53]	24 (10,62) [7,24–15,31]
	2016–2021	–	3 (10,71) [3,71–27,20]	5 (20,83) [9,24–40,47]	1 (12,50) [2,24–47,09]	–	5 (20,83) [9,24–40,47]	14 (8,70) [5,25–14,07]
– из них: преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	–	–	–	–	3 (60,00*) [23,07–88,24]	3 (21,43*) [7,57–47,59]
Неклассич. МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	1 (16,67) [3,01–56,35]	5 (15,15) [6,65–30,92]	19 (21,11) [13,64–30,02]	–	2 (3,23) [0,89–11,02]	5 (14,29) [6,26–29,38]	32 (14,16) [10,21–19,31]
	2016–2021	3 (27,27) [9,75–56,56]	1 (3,57) [0,63–17,71]	5 (20,83) [9,24–40,47]	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	1 (4,17) [0,74–20,24]	11 (6,83) [3,86–11,82]
– из них: преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (100*) [20,56–100]	1 (20,00*) [3,62–62,45]	–	1 (100*) [20,56–100]	–	3 (27,27*) [9,75–56,56]
Всего МЛУ, включая преШЛУ	1998–2003	2 (33,33) [9,68–70,00]	9 (27,27) [15,07–44,22]	37 (41,11) [31,51–51,44]	–	2 (3,23) [0,89–11,02]	6 (17,14) [8,10–32,68]	56 (24,78) [19,60–30,80]
	2016–2021	3 (27,27) [9,75–56,56]	4 (14,29) [5,70–31,49]	10 (41,67) [24,47–61,17]	1 (12,50) [2,24–47,09]	1 (1,52) [0,27–8,10]	6 (25,00) [12,00–44,90]	25 (15,53) [10,74–21,92]
Всего преШЛУ	1998–2003	–	–	–	–	–	–	–
	2016–2021	–	1 (3,57) [0,63–17,71]	1 (4,17) [0,74–20,24]	–	1 (1,52) [0,27–8,10]	3 (12,50) [4,34–31,00]	6 (3,73) [1,72–7,89]
Всего	1998–2003	6 (100)	33 (100)	90 (100)	–	62 (100)	35 (100)	262 (100)
	2016–2021	11 (100)	28 (100)	24 (100)	8 (100)	66 (100)	24 (100)	161 (100)

*Примечание: \* – от числа штаммов с МЛУ; ЕАЛ – Евро-Американская линия; Чувств. – «чувствительный» генотип (отсутствуют мутации в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам); Hr – изониазид-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к изониазиду без устойчивости к рифампицину и фторхинолонам); Rr – рифампицин-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к рифампицину без устойчивости к изониазиду и фторхинолонам); FQr – фторхинолон-резистентный генотип (генотипическая устойчивость к фторхинолонам без устойчивости к рифампицину и изониазиду)*

## Заклучение

Изучение динамики структуры популяции МБТ, циркулирующих в европейской части РФ, продемонстрировало, что за более чем 10-летний период произошли определенные изменения, явившиеся следствием отбора тех генотипических вариантов МБТ, которые наилучшим образом адаптированы к текущим условиям. Было показано повышение частоты встречаемости МБТ Восточно-Азиатской линии, представленной Пекинской сублинией споллиговарианта SIT1. В рамках второй доминирующей в европейской части РФ линии – Евро-Американской, также произошли изменения, заключающиеся в снижении частоты МБТ сублинии LAM9 с повышением частоты МБТ сублинии T1. При этом большинство крупных споллигокластеров сублиний Евро-Американской линии сохранились в современной популяции.

В современной популяции по сравнению с ретро-популяцией снизилось генетическое разнообразие МБТ в части спектра мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду, произошел отбор наиболее приспособленного МЛУ-генотипа *proB531\_Ser->Leu + katG315\_Ser->Thr(1)*, который в условиях глобального применения химиотерапии способен успешно распространяться и конкурировать с чувствительными МБТ. Было показано, что наличие лекарственной устойчивости не является обязательной предпосылкой для успешного распространения возбудителя:

МБТ сублинии T1 практически никогда не имеют мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам, и при этом сублиния T1 является самой многочисленной среди МБТ Евро-Американской линии.

Для МБТ, выделенных в 2016–2021 гг., в отличие от популяции 1998–2003 гг. было характерно возникновение мутаций в *gugA*, приводящих к устойчивости к фторхинолонам и формирующих преШЛУ-генотип преимущественно на базе классического МЛУ-генотипа. Было показано, что генотипическая устойчивость к фторхинолонам была ассоциирована с принадлежностью МБТ к Пекинской сублинии, в рамках которой МБТ с преШЛУ-генотипом встречались статистически значимо чаще, чем в Евро-Американской линии (21,67% против 3,73%,  $p < 0,05$ ). Столь существенная разница в частоте возникновения устойчивости к фторхинолонам у МБТ Пекинской сублинии и МБТ Евро-Американской линии может быть обусловлена тем, что МБТ Пекинской сублинии обладают определенными биологическими свойствами, способствующими появлению мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью.

Таким образом, показано, что динамика распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза зависит от того, МБТ каких филогенетических линий преобладают в региональной популяции и от того, какие в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, имеются мутации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare there is no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Земскова З. С., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 10. – С. 45–50.
2. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Кузьмин А. В. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и Московскую область) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 29–35.
3. Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 3. – С. 6–12.
4. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва, 2013. – 280 с.
5. Черноусова Л. Н., Голышевская В. И., Ерохин В. В., Кузнецов С. И., Захарова С. М., Мелентьев А. С., Федорин И. М., Николаевский В. В., Радди М., Балабанова Я. М., Дробневский Ф. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 31–37.
6. Brosch R., Gordon S. V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, № 6. – P. 3684–3689.

## REFERENCES

1. Andreevskaya S. N., Chernousova L. N., Zemskova Z. S., Larionova E. E., Smirnova T. G. Biological properties of strains *M. tuberculosis* cluster W. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2008, vol. 85, no. 10, pp. 45–50. (In Russ.)
2. Andreevskaya S. N., Chernousova L. N., Smirnova T. G., Larionova E. E., Kuzmin A. V. Transmission of tuberculous mycobacteria strains due to migration in the Russian Federation (using the example of migration from Caucasus to Moscow and Moscow Region). *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2006, no. 1, pp. 29–35. (In Russ.)
3. Vasilyeva I. A., Testov V. V., Sterlikov S. A. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. 6–12. (In Russ.)
4. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2011 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2013, 280 p.
5. Chernousova L. N., Golyshvskaya V. I., Erokhin V. V., Kuznetsov S. I., Zakharova S. M., Melentiev A. S., Fedorin I. M., Nikolaevsky V. V., Ruddy M., Balabanova Ya. M., Drobnevsky F. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* strains of Beijing family and risk factors of their transmission in Samara Region. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*, 2006, no. 2, pp. 31–37. (In Russ.)
6. Brosch R., Gordon S. V., Marmiesse M., Brodin P., Buchrieser C., Eiglmeier K., et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 6, pp. 3684–3689.



7. Díaz Acosta C. C., Russomando G., Candia N., Ritacco V., Vasconcellos SEG, de Berrêdo Pinho Moreira M., et al. Exploring the "Latin American Mediterranean" family and the RDRio lineage in Mycobacterium tuberculosis isolates from Paraguay, Argentina and Venezuela // *BMC Microbiol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 131.
8. Ejo M., Torrea G., Uwizeye C., Kassa M., Girma Y., Bekele T., et al. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis complex strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwest Ethiopia reveals a predominance of East-African-Indian and Euro-American lineages // *Int. J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 103. – P. 72–80.
9. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15 Suppl 1. – P. 66–68.
10. Kulaga S., Behr M., Musana K., Brinkman J., Menzies D., Brassard P., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 167, № 4. – P. 353–354.
11. Langlois-Klassen D., Senthilselvan A., Chui L., Kunimoto D., Saunders L. D., Menzies D., Long R. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains, Alberta, Canada, 1991–2007 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 701–711.
12. Madamarandawala P. S., Satyanarayana S., Timire C., Yaqoob A., Madegedara D., Magana-Arachchi D. N. Is International Travel an Emerging Issue on Transmission of Beijing Lineage Mycobacterium tuberculosis? // *J. Trop. Med.* – 2020. – e.2020:9357426.
13. Mendis C., Thevanesam V., Kumara A., Wickramasinghe S., Madegedara D., Gamage C., et al. Insight into genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage // *Int J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 87. – P. 84–91.
14. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2015. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 56–57.
15. Mokrousov I., Vyazovaya A., Sinkov V., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., et al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing 1071-32-cluster // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21392.
16. Pardini M., Niemann S., Varaine F., Iona E., Meacci F., Orrù G., et al. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2009. – Vol. 89, № 4. P. 317–324.
17. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of Mycobacterium tuberculosis in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-HIV coinfection // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2018. – Vol. 108. – P. 163–168.
18. Perdigão J., Silva C., Maltez F., Machado D., Miranda A., Couto I., et al. Emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis of the Beijing lineage in Portugal and Guinea-Bissau: a snapshot of moving clones by whole-genome sequencing // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1342–1353.
19. Sinkov V., Ogarkov O., Mokrousov I., Bukin Y., Zhdanova S., Heysell S. K. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe // *BMC Genomics.* – 2018. – Vol. 19, №1. – P. 762.
20. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements // *J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 249, № 1. – P. 1–26.
21. Wang X. H., Ma A. G., Han X. X., Gu X. M., Fu L. P., Li P. G., Li F. Y., Wang Q. Z., Liang H., Katar A., Wang L. J. Correlations between drug resistance of Beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: a 2009–2013 prospective study in Xinjiang province, China // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1313–1318.
22. Zanini F., Carugati M., Schirotti C., Lapadula G., Lombardi A., Codecasa L., Gori A., Franzetti F. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan // *Infect. Gene. t Evol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 14–19.
7. Díaz Acosta C. C., Russomando G., Candia N., Ritacco V., Vasconcellos SEG, de Berrêdo Pinho Moreira M., et al. Exploring the «Latin American Mediterranean» family and the RDRio lineage in Mycobacterium tuberculosis isolates from Paraguay, Argentina and Venezuela. *BMC Microbiol.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 131.
8. Ejo M., Torrea G., Uwizeye C., Kassa M., Girma Y., Bekele T., et al. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis complex strains from newly diagnosed tuberculosis patients in Northwest Ethiopia reveals a predominance of East-African-Indian and Euro-American lineages. *Int. J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 103, pp. 72–80.
9. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15 suppl. 1, pp. 66–68.
10. Kulaga S., Behr M., Musana K., Brinkman J., Menzies D., Brassard P., et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Montreal. *CMAJ*, 2002, vol. 167, no. 4, pp. 353–354.
11. Langlois-Klassen D., Senthilselvan A., Chui L., Kunimoto D., Saunders L. D., Menzies D., Long R. Transmission of Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains, Alberta, Canada, 1991–2007. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 701–711.
12. Madamarandawala P. S., Satyanarayana S., Timire C., Yaqoob A., Madegedara D., Magana-Arachchi D.N. Is International Travel an Emerging Issue on Transmission of Beijing Lineage Mycobacterium tuberculosis? *J. Trop. Med.*, 2020, e.2020:9357426.
13. Mendis C., Thevanesam V., Kumara A., Wickramasinghe S., Madegedara D., Gamage C., et al. Insight into genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Kandy, Sri Lanka reveals predominance of the Euro-American lineage. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 87, pp. 84–91.
14. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2015, vol. 4, suppl. 1, pp. 56–57.
15. Mokrousov I., Vyazovaya A., Sinkov V., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., et al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing 1071-32-cluster. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 21392.
16. Pardini M., Niemann S., Varaine F., Iona E., Meacci F., Orrù G., et al. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2009, vol. 89, no. 4, pp. 317–324.
17. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I. Major genotype families and epidemic clones of Mycobacterium tuberculosis in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-HIV coinfection. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2018, vol. 108, pp. 163–168.
18. Perdigão J., Silva C., Maltez F., Machado D., Miranda A., Couto I., et al. Emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis of the Beijing lineage in Portugal and Guinea-Bissau: a snapshot of moving clones by whole-genome sequencing. *Emerg. Microbes. Infect.*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1342–1353.
19. Sinkov V., Ogarkov O., Mokrousov I., Bukin Y., Zhdanova S., Heysell S. K. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 762.
20. Van Soolingen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J. Intern. Med.*, 2001, vol. 249, no. 1, pp. 1–26.
21. Wang X. H., Ma A. G., Han X. X., Gu X. M., Fu L. P., Li P. G., Li F. Y., Wang Q. Z., Liang H., Katar A., Wang L. J. Correlations between drug resistance of Beijing/W lineage clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis and sublineages: a 2009–2013 prospective study in Xinjiang province, China. *Med. Sci. Monit.*, 2015, vol. 21, pp. 1313–1318.
22. Zanini F., Carugati M., Schirotti C., Lapadula G., Lombardi A., Codecasa L., Gori A., Franzetti F. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan. *Infect. Gene. t Evol.*, 2014, vol. 25, pp. 14–19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2  
Тел.: +7 (499) 785-90-91

**Андреевская Софья Николаевна**

Кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии  
E-mail: andsofia@mail.ru

**Ларионова Елена Евгеньевна**

Кандидат биологических наук, заведующая лабораторией  
микробиологической диагностики туберкулеза отдела  
микробиологии  
E-mail: larionova\_lena@mail.ru

**Киселева Екатерина Андреевна**

Лаборант-исследователь отдела микробиологии  
E-mail: ekaterinka\_kiseleva@mail.ru

**Черноусова Лариса Николаевна**

Доктор биологических наук, профессор, заведующая  
лабораторией молекулярно-генетических методов  
исследования отдела микробиологии  
E-mail: lchernousova@mail.ru

**Эргешов Атаджан Эргешович**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор, директор, профессор кафедры фтизиатрии  
и пульмонологии ФГБУ ВО «Московский Государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ  
Тел.: +7 (499) 785-90-91  
E-mail: cniit@ctri.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis  
Research Institute,  
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564  
Phone: +7 (499) 785-90-91

**Sophya N. Andreevskaya**

Candidate of Medical Sciences,  
Leading Researcher of Microbiology Department  
Email: andsofia@mail.ru

**Elena E. Larionova**

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory  
for Microbiological Diagnostics of Tuberculosis,  
Microbiology Department  
Email: larionova\_lena@mail.ru

**Ekaterina A. Kiseleva**

Laboratory Researcher of Microbiology Department  
Email: ekaterinka\_kiseleva@mail.ru

**Larisa N. Chernousova**

Doctor of Biological Sciences, Professor,  
Head of Laboratory of Molecular Genetic Research,  
Department of Microbiology  
Email: lchernousova@mail.ru

**Atadzhan E. Ergeshov**

Correspondent Member of RAS,  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,  
Professor of Phthisiology and Pulmonology Department,  
A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine  
and Dentistry  
Phone: +7 (499) 785-90-91  
Email: cniit@ctri.ru

Поступила 15.02.2023

Submitted as of 15.02.2023