

Оригинальное исследование
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-571>



Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018–2022 годах

Жданова С.Н.¹, Вязовая А.А.², Лебедева И.Б.³, Синьков В.В.¹, Кондратов И.Г.¹, Шварц Я.Ш.⁴, Рычкова Л.В.¹, Брусина Е.Б.³, Мокроусов И.В.², Огарков О.Б.¹

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия;

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

³Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия;

⁴Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза, Новосибирск, Россия

Аннотация

Введение. Кемеровская область — Кузбасс характеризуется распространённостью туберкулёза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), в том числе сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ/ТБ). Обнаружена высокая частота МЛУ среди штаммов Beijing, в том числе субтипа Central Asian Outbreak (CAO), что актуализирует исследования возбудителя с учётом этого резистентного варианта. **Цель** исследования: изучить молекулярно-генетическую структуру популяции *Mycobacterium tuberculosis*, оценить распространённость и возможные пути появления штаммов Beijing CAO в Кемеровской области — Кузбассе.

Материалы и методы. Изучено 325 штаммов *M. tuberculosis*, выявленных за 2018–2022 гг., методами сплюготиширования, MIRU-VNTR 24 и SNP-тиширования. Для 7 штаммов Beijing CAO проведены полногеномное секвенирование и биоинформатический анализ.

Результаты. Первичная МЛУ и преширокая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) обнаружены у 39,4 и 11,5% штаммов соответственно. В общей выборке МЛУ составила 43,4%, пре-ШЛУ — 19,7%. В структуре популяции *M. tuberculosis* преобладал генотип Beijing (78,8%), его субтипы Central Asian Russian (40,9%) и B0/W148 (32,6%). Евро-американская линия (27,3%) представлена генотипами T (6,5%), LAM (5,8%), Ural (4,9%), H (0,9%); обнаружен 1 штамм CAS1-Delhi; 2,8% штаммов не идентифицированы. Доля Beijing CAO составляла 12,6% общей выборки, данный субтип значимо чаще обнаруживали среди ВИЧ/ТБ (20,6%), чем у ВИЧ-негативных больных ТБ (9,1%; $p = 0,005$). Результаты анализа геномов Beijing CAO из Кемеровской области свидетельствуют об отсутствии цепи передачи между этими случаями ТБ. Выдвинута гипотеза о заносе Beijing CAO из Центральной Азии и его эндемичной циркуляции в Кемеровской области.

Заключение. В популяции *M. tuberculosis* выявлен высокий уровень МЛУ и пре-ШЛУ у штаммов Beijing, в особенности субтипов B0/W148 (97,2%) и CAO (87,5%). Штаммы Beijing CAO, выявленные преимущественно у впервые выявленных больных ВИЧ/ТБ, требуют дальнейшего наблюдения и контроля их распространения.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing Central Asian Outbreak, Beijing B0/W148, множественная лекарственная устойчивость, туберкулёз, ВИЧ-инфекция

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 4 от 12.04.2023) и Этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета (протокол № 255/к от 11.11.2020).

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 121022500179-0.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Жданова С.Н., Вязовая А.А., Лебедева И.Б., Синьков В.В., Кондратов И.Г., Шварц Я.Ш., Рычкова Л.В., Брусина Е.Б., Мокроусов И.В., Огарков О.Б. Циркуляция штаммов *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской области — Кузбассе в 2018–2022 годах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024;101(5):628–640.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-571>

EDN: <https://www.elibrary.ru/tpqtzb>

Circulation of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing Central Asian Outbreak genotype in the Kemerovo region — Kuzbass in 2018–2022

Svetlana N. Zhdanova^{1✉}, Anna A. Vyazovaya², Irina B. Lebedeva³, Vyacheslav V. Sinkov¹, Ilya G. Kondratov¹, Yakov Sh. Schwartz⁴, Lyubov V. Rychkova¹, Elena B. Brusina³, Igor V. Mokrousov², Oleg B. Ogarkov¹

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia;

²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

⁴Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Abstract

Introduction. The Kemerovo region — Kuzbass is characterized by a high prevalence of multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), including coinfection with HIV (HIV/TB). A previously unknown in Russia relationship between MDR and the Beijing Central Asian Outbreak (CAO) subtype has been discovered, which updates studies of *Mycobacterium tuberculosis* taking into account this resistant variant.

Objective: to study the molecular genetic structure of the *M. tuberculosis* population, to assess the prevalence and possible routes of emergence of Beijing CAO strains in the Kemerovo region — Kuzbass.

Materials and methods. A total of 325 *M. tuberculosis* strains were studied in 2018–2022 using spoligotyping, MIRU-VNTR 24 and SNP typing. Whole genome sequencing and bioinformatics analysis were performed for seven Beijing CAO strains.

Results. Primary MDR and pre-extensive drug resistance (pre-XDR) were detected in 39.4% and 11.5% of strains, respectively. In the total sample, MDR was 43.4%, pre-XDR — 19.7%. In the structure of the *M. tuberculosis* population, the Beijing genotype prevailed (78.8%), with its subtypes Central Asian Russian (40.9%) and B0/W148 (32.6%). The Euro-American lineage (27.3%) was represented by the genotypes T (6.5%), LAM (5.8%), Ural (4.9%), H (0.9%); one strain CAS1-Delhi was detected, the genotype of 2.8% of strains was not identified. The proportion of Beijing CAO was 12.6% of the total sample; this subtype was significantly more often detected among HIV/TB (20.6%) than in HIV-negative TB patients (9.1%; $p = 0.005$). The results of the Beijing CAO genome analysis from the Kemerovo region indicate the absence of a direct chain of transmission between these TB cases. A hypothesis has been put forward about the introduction of Beijing CAO to the Kemerovo region from Central Asia and its endemic circulation in the region.

Conclusion. A high level of MDR and pre-XDR was detected in Beijing genotype strains in the *M. tuberculosis* population of the Kemerovo region — Kuzbass, especially the B0/W148 (97.2%) and CAO (87.5%) subtypes. Beijing CAO strains, detected mainly in newly diagnosed HIV/TB patients, require further monitoring and control of their spreading.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing Central Asian Outbreak, Beijing B0/W148, multidrug resistance, Tuberculosis, HIV infection

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problem (protocol No. 4, April 12, 2023) and Ethics Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 255/k, November 11, 2020).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Zhdanova S.N., Vyazovaya A.A., Lebedeva I.B., Sinkov V.V., Kondratov I.G., Schwartz Ya.Sh., Rychkova L.V., Brusina E.B., Mokrousov I.V., Ogarkov O.B. Circulation of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing Central Asian Outbreak genotype in the Kemerovo region — Kuzbass in 2018–2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(5):628–640.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-571>

EDN: <https://www.elibrary.ru/tpqtzb>

Введение

Кемеровская область — Кузбасс, несмотря на позитивные тенденции к снижению активности эпидемического процесса, сохраняет высокие уровни заболеваемости и распространённости туберкулёза (ТБ). Особенностью территории наблюдения является высокая поражённость населения ВИЧ-инфекцией. В 2021 г. заболеваемость ТБ составила 63,07 на 100 тыс. населения, что более чем в 2 раза больше среднероссийского уровня (31,1 на 100 тыс.), распространённость — 138,0 на 100 тыс. населения [1]. В этот же период поражённость ВИЧ (1274,03 на 100 тыс. населения) в 1,62 раза превышала среднероссийский показатель (782,0)¹.

ВИЧ-инфекция не только значительно увеличивает риск развития ТБ, но и вносит вклад в низкую эффективность его лечения². Одной из причин высокой активности эпидемического процесса ТБ является широкое распространение лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

На этом фоне изучение особенностей современных штаммов *M. tuberculosis*, безусловно, актуально. Ранее в Кемеровской области проведён ряд молекулярно-генетических исследований *M. tuberculosis* и выявлены значимые связи множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) с отдельными штаммами генотипа Beijing [2–4]. Однако распространённость штаммов Beijing субтипа Central Asian Outbreak (CAO), характеризующихся часто МЛУ [5], не оценивалась, хотя они присутствовали в коллекциях других Западно-Сибирских регионов [3, 6].

Цель исследования: изучить молекулярно-генетическую структуру популяции *M. tuberculosis*, оценить распространённость и возможные пути появления штаммов Beijing CAO в Кемеровской области — Кузбассе.

Материалы и методы

Клинические изоляты и тестирование на лекарственную чувствительность

Исследовано 325 клинических изолятов *M. tuberculosis* от больных ТБ из Кемеровской области — Кузбасса: из 2 сплошных скрининговых исследований в 2020–2021 гг. ($n = 86$) и 2022 г. ($n = 163$); из криоколлекции 2018–2019 гг. ($n = 76$) Новосибирского НИИ туберкулёза, являющегося референс-центром по контролю ТБ в Сибири и на Дальнем Востоке России (рис. 1).

Бактериальные изоляты были охарактеризованы стандартными бактериологическими и биохимическими методами и затем подвергнуты тестированию на чувствительность к противотуберкулёзным препаратам (ПТП). Определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* проводили методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна–Йенсена (и/или модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде Мидделбрука 7Н9 с применением бактериологического анализатора «Bactec MGIT 960» [3, 4].

Применена терминология лекарственной устойчивости согласно Клиническим рекомендациям «Туберкулёз у взрослых, 2022»:

- монорезистентность — это устойчивость *M. tuberculosis* только к одному ПТП;
- полирезистентность — это устойчивость *M. tuberculosis* к 2 и более ПТП, кроме одновременной устойчивости к изониазиду и рифампицину;
- МЛУ — это устойчивость *M. tuberculosis* одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим ПТП;
- пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) — это устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без неё, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.

Генотипическая идентификация

ДНК экстрагировали описанными ранее методами [3]. Изоляты сначала были дифференцированы на Beijing- и non-Beijing-генотипы [3]. Штаммы Beijing были разделены на две основные группы, которые, как известно, преобладают в России (субтипы B0/W148 и Central Asian Russian), путём тестирования специфических маркеров SNP [3, 4]. Штаммы Beijing Central Asian Russian генотипированы на маркеры CAO [6] разработанным авторами ранее тестом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на специфический SNP в *pks 8* гене (pos.1884305) [7]. Все non-Beijing-штаммы были подвергнуты сполитипированию [3]. Типирование MIRU-VNTR осуществляли по 24 локусам [4].

Полногеномное секвенирование, биоинформатический и статистический анализ

Геномные библиотеки были приготовлены при помощи набора «DNA Flex» («Illumina»). Полногеномное секвенирование (WGS) образцов осуществляли на секвенаторе «NextSeq 550» («Illumina») с использованием набора реагентов v2.5 и проточной ячейкой (High output) 300 циклов. Геномы 330, 59Kem, 145O, 155с были депонированы в NCBI

¹ ВИЧ-инфекция за 2021 г. Бюллетень № 47. URL: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf> (дата обращения: 20.03.2024).

² World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 20.03.2024).

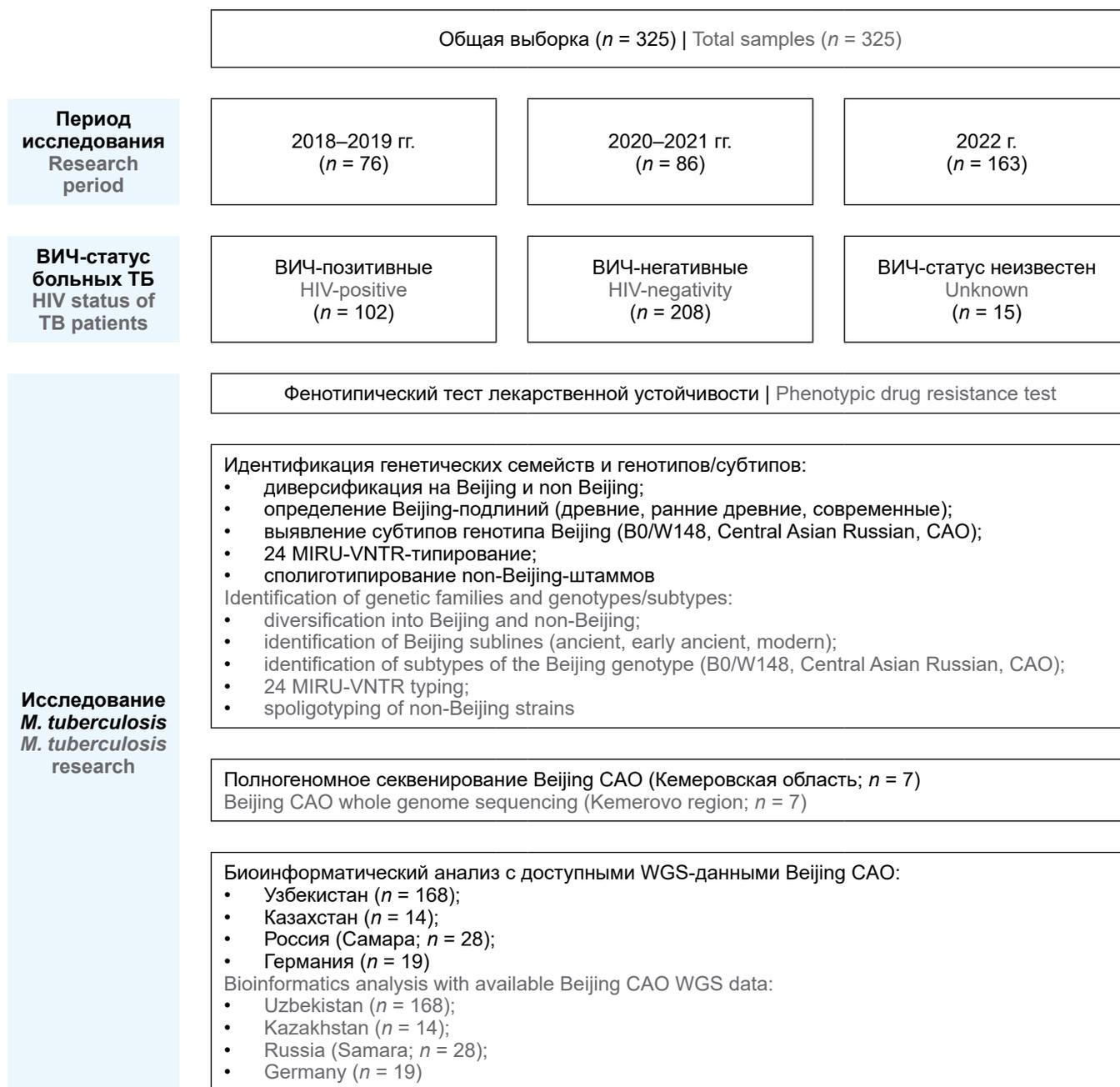


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study design.

(биопроект PRJNA1139960). Из онлайн-сервиса хранения нативных данных результатов WGS Short Read Archive (NCBI) было получено 229 полных генома *M. tuberculosis* Lineage 2 CAO [5], являющихся частью следующих биопроектов: PRJEB2138, PRJEB21922, PRJEB6273, PRJEB7281, PRJEB9680, PRJNA980215. Первичная обработка данных включала удаление коротких прочтений плохого качества ($Q < 20$) и вырезание технических последовательностей с помощью программы «CutAdapt» [8]. Далее короткие прочтения были картированы на референсный геном NC_000962 с определением однонуклео-

тидных позиций [9]. В результате валидации и нормализации данных для филогенетического анализа использовали конкатентную последовательность нуклеотидных последовательностей массива данных геномов длиной 3568 п.н. Из последовательности были исключены гены резистентности к ПТП, их промоторы, а также гены с высокой изменчивостью (*PP*, *PE*, *PPE*). В качестве аутгруппы был использован геном семейства Beijing, относящийся к древнему варианту (Asian Ancestral 1), который был выделен в Омске (биопроект PRJNA489691), а также ближайшие предки Beijing CAO — гено-

Таблица 1. Демографические и клинические данные больных ТБ, *n* (%)**Table 1.** Demographic and clinical data of TB patients, *n* (%)

Характеристика Characteristic	Общая выборка Total <i>n</i> = 325	Впервые выявленные New cases <i>n</i> = 226	Ранее леченные Previously treated <i>n</i> = 99	χ^2 ; <i>p</i>
Пол Gender				
женский female	102 (31,4)	69 (30,5)	33 (33,3)	0,251; <i>p</i> = 0,616
мужской male	223 (68,6)	157 (69,5)	66 (66,7)	
Возраст, лет Age, years				
19–45	241 (74,2)	159 (70,4)	82 (71,1)	5,589; <i>p</i> = 0,018
≥ 46	84 (25,8)	67 (29,6)	17 (28,9)	
ВИЧ-статус* HIV status				
ВИЧ+ HIV-positive	102 (32,9)	84 (38,5)	18 (19,6)	10,54; <i>p</i> = 0,0012
ВИЧ– HIV-negative	208 (67,1)	134 (61,5)	74 (80,4)	
Клинические формы ТБ TB clinical forms				
инфильтративный infiltrative	100 (30,8)	89(39,4)	11 (11,1)	25,827; <i>p</i> = 0,007
диссеминированный disseminated	101 (31,1)	82 (36,3)	19 (19,2)	9,389; <i>p</i> = 0,002
фиброзно-кавернозный fibrous-cavernous	67 (20,6)	20 (8,8)	47 (47,5)	62,759; <i>p</i> < 0,001
очаговый focal	5 (1,6)	5 (2,2)	0	1,004; <i>p</i> = 0,316
туберкулёмы tuberculomas	34 (10,5)	19 (8,4)	15 (15,2)	3,343; <i>p</i> = 0,068
казеозная пневмония caseous pneumonia	11 (3,4)	5 (2,7)	6 (5,1)	0,587; <i>p</i> = 0,444
внутригрудных лимфатических узлов intrathoracic	3 (1,0)	3 (1,3)	0	0,272; <i>p</i> = 0,602
ТБ-менингит TB meningitis	1 (0,3)	1 (0,4)	0	0,439; <i>p</i> = 0,602
ТБ-плеврит TB pleurisy	1 (0,3)	1 (0,4)	0	0,439; <i>p</i> = 0,602

Примечание. *ВИЧ-статус для 15 пациентов не указан, абсолютные данные и расчёт % приведены для 310 пациентов (218 впервые выявленных и 92 ранее леченных).

Note. *HIV status of 15 patients was not indicated; absolute data and percentage calculations are given for 310 patients (218 newly diagnosed and 92 previously treated).

мы Beijing Central Asian (биопроект PRJEB9680). Филогенетическое дерево построено при помощи программы «IQ-TREE2» методом максимального правдоподобия; визуализацию филогенетического дерева осуществляли при помощи программы «FigTree» [9]. Надёжность топологии дерева оценивали на основе бутстреп-анализа с 1000 итераций. В качестве модели замены нуклеотидов была выбрана Transversion Substitution Model, поскольку она имела наилучшие Akaike-значения, вычисленные при помощи IQ-TREE Model Finder. Скорость эволюции и топология деревьев были проанализированы с помощью модели замены общего времени восстановления с гамма-распределённой скоростью замены на каждом сайте и 4 категориями скорости.

Статистический анализ проводили с использованием ресурса MedCalc³, вычисляя значения точного критерия Фишера и отношения шансов. Различия между группами выявляли по критерию χ^2 , значимость подтверждали при *p* < 0,05.

Результаты

Общая характеристика и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

В выборке 325 клинических изолятов преобладали образцы от больных с инфильтративной (30,8%), диссеминированной (31,1%) и фиброзно-кавернозной формами ТБ лёгких (20,6%), за ними следовали туберкулёмы (10,5%). Диссеминированный ТБ у ВИЧ-инфицированных встречался значительно чаще (48,0%; 49/102), чем у ВИЧ-отрицательных больных (22,6%; 47/208; *p* < 0,0001), фиброзно-кавернозный ТБ и туберкулёмы, наоборот, имели более высокие показатели у ВИЧ-негативных, тем самым отражая характерные для коинфекции клинические проявления ТБ. От больных с новыми случаями ТБ было получено 226 (69,5%) изолятов (табл. 1). В группе ВИЧ-инфицированных больных новые случаи ТБ составляли значимо большую часть (84,4%; 84/102), чем в группе ВИЧ-негативных (64,4%; 134/208; *p* = 0,002).

Результаты теста на лекарственную чувствительность выявили высокую распространённость клинических изолятов *M. tuberculosis* с лекарствен-

³MedCalc. URL: http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

Таблица 2. Лекарственная устойчивость изолятов *M. tuberculosis*, *n* (%)
Table 2. Drug resistance of *M. tuberculosis* isolates, *n* (%)

Генотипы, субтипы Genotypes, subtypes	Общая выборка Total <i>n</i> = 325	Впервые выявленные New cases			Ранее леченные Previously treated		
		все all <i>n</i> = 226	ТБ TB <i>n</i> = 134	ВИЧ/ТБ HIV/TB <i>n</i> = 84	все all <i>n</i> = 99	ТБ TB <i>n</i> = 74	ВИЧ/ТБ HIV/TB <i>n</i> = 18
Чувствительные Susceptible	79 (24,3)	74 (32,7)	45 (33,6)	27 (32,1)	5 (5,1)	3 (4,1)	1 (5,6)
Монорезистентные Monoresistant	17 (5,2)	16 (7,1)	10 (7,5)	5 (6,0)	1 (1,0)	0	1 (5,6)
Полирезистентные Polyresistant	24 (7,4)	21 (9,3)	12 (9,0)	9 (10,7)	3 (3,0)	3 (4,1)	0
МЛУ без ШЛУ MDR not XDR	141 (43,4)	89 (39,4)	50 (37,3)	35 (41,7)	52 (52,5)	35 (47,3)	11 (61,1)
пре-ШЛУ pre-XDR	64 (19,7)	26 (11,5)	17 (12,7)	8 (9,5)	38 (38,4)	33 (44,6)	5 (27,8)

ной устойчивостью (75,7%; 246/325) к ПТП (**табл. 2**). Устойчивость к основным антибиотикам 1-го ряда — рифампицину и изониазиду имели 63,1% (205/325) изолятов. Среди них 19,7% (64/325) случаев сопровождалась также устойчивостью к фторхинолонам, что определяло их как штаммы пре-ШЛУ, их количество ожидаемо было выше среди ранее леченных больных ТБ, чем среди новых случаев (44,6% против 11,5%; $p < 0,001$). Доля штаммов с МЛУ (не пре-ШЛУ) среди впервые выявленных составила 39,4%, а в общей выборке — 43,4%. Уровни МЛУ + пре-ШЛУ не имели значимых отличий у ВИЧ-негативных больных (62,0%; 129/208) от ВИЧ/ТБ (57,8%; 59/102; $p = 0,480$).

Выявлены 5 изолятов с лекарственной устойчивостью к бедаквилину, 4 из которых характеризовались моно- и полирезистентностью и 1 — МЛУ. Оценка лекарственной чувствительности к линезолиду проведена для 163 изолятов из выборки 2022 г.,

когда этот тест был включён в рутинные бактериологические исследования в Кемеровской области; все изоляты сохранили чувствительность к линезолиду. Доля изолятов с пре-ШЛУ была значительно меньше у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ (12,7%; 13/102), чем у ВИЧ-негативных (24,0%; 50/208; $p = 0,022$), т. к. в последней группе было значительно больше ранее леченных случаев ТБ.

Генотипическая структура *M. tuberculosis*

Генотип Beijing выявлен у 256 (78,8%) из 325 изолятов *M. tuberculosis*. Два изолята были отнесены к ранней древней сублинии (интактный NTF и RD 181 [10]), тогда как другие 254 изолята принадлежали современной сублинии Beijing. Доля штаммов Beijing была значимо больше в группе ранее леченных (90,9%), чем в группе впервые выявленных больных ТБ (73,5%; $p < 0,001$; **табл. 3**), без значимых различий у ВИЧ-отрицательных больных ТБ и ВИЧ/

Таблица 3. Генотипы и субтипы изолятов *M. tuberculosis*, *n* (%)
Table 3. Genotypes and subtypes of *M. tuberculosis* isolates, *n* (%)

Генотипы, субтипы Genotypes, subtypes	Общая выборка Total <i>n</i> = 325	Впервые выявленные New cases			Ранее леченные Previously treated		
		все all <i>n</i> = 226	ТБ TB <i>n</i> = 134	ВИЧ/ТБ HIV/TB <i>n</i> = 84	все all <i>n</i> = 99	ТБ TB <i>n</i> = 74	ВИЧ/ТБ HIV/TB <i>n</i> = 18
Beijing, общее Beijing total	256 (78,8)	166 (73,5)	99 (73,9)	61 (72,6)	90 (90,9)	68 (91,9)	16 (88,9)
Beijing B0/W148	106 (32,9)	61 (27,0)	38 (28,4)	19 (22,6)	45 (45,5)	35 (47,3)	7 (38,9)
Beijing Central Asian Russian без CAO Beijing Central Asian Russian non-CAO	94 (28,9)	68 (30,1)	46 (34,3)	20 (23,8)	26 (26,3)	19 (25,7)	5 (27,8)
Beijing CAO	40 (12,6)	27 (11,9)	9 (6,7)	18 (21,4)	13 (13,1)	10 (13,5)	3 (16,7)
Beijing другие Beijing other	16 (4,9)	10 (4,4)	6 (4,5)	4 (4,8)	6 (6,1)	4 (5,4)	1 (5,6)
Non-Beijing общее Non-Beijing total	69 (21,2)	60 (26,5)	35 (26,1)	23 (27,4)	9 (9,1)	6 (8,1)	2 (11,2)
T	21 (6,5)	19 (8,4)	14 (10,4)	4 (4,8)	2 (2,0)	1 (1,4)	0
LAM	19 (5,8)	15 (6,6)	6 (4,5)	9 (10,7)	4 (4,0)	3 (4,1)	1 (5,6)
Ural	16 (4,9)	15 (6,6)	9 (6,7)	6 (7,1)	1 (1,0)	0	1 (5,6)
H	3 (0,9)	3 (1,3)	0	2 (2,4)	0	0	0
Unknown	9 (2,8)	7 (3,1)	6 (4,5)	1 (1,2)	2 (2,0)	2 (2,7)	0
CAS1-Delhi	1 (0,3)	1 (0,4)	0	1 (1,2)	0	0	0

ТБ (80,3%; против 75,5%; $p = 0,940$). Наиболее многочисленными генетическими группами Beijing были B0/W148 (32,9%) и Central Asian Russian, включая субтип CAO (41,5%; 134/325). Доля субтипа CAO составила 12,6% в общей выборке (15,6% от Beijing) и существенно не различалась у впервые выявленных (11,9%) и ранее леченных (13,1%) больных ТБ. Однако среди новых случаев штаммы CAO обнаруживали чаще в группе ВИЧ/ТБ (21,4%), чем у ВИЧ-негативных (6,7%; $p = 0,005$). В целом доля штаммов Beijing CAO была больше в группе ВИЧ/ТБ (20,6%; 21/102), чем у ВИЧ-негативных (9,1%; 19/208; $p = 0,005$).

Эпидемический субтип B0/W148 Beijing выявлялся чаще среди ранее леченных больных ТБ, чем в новых случаях (45,5% против 27,0% соответственно; $p = 0,001$). При анализе связи по ВИЧ-статусу, истории лечения больных ТБ с другими субтипами Beijing статистически значимых различий между группами штаммов не выявлено.

Все штаммы Beijing CAO из Кемеровской области имели общий профиль MIRU-VNTR 94-32. Информация для оценки связи между случаями была недостаточной, однако анализ доступных данных о 27 из 40 случаев Beijing CAO свидетельствует об отсутствии связей между этими больными по месту проживания. Только 8 случаев ТБ с Beijing CAO были среди жителей разных округов Кемерово, остальные заболевания были выявлены в 10 промышленных городах Кузбасса, отдалённых от областного центра на 27–90 км.

Non-Beijing-изоляты принадлежали к сполитогипам Lineage 4 (Евро-американская линия) и

Lineage 3 (CAS1-Delhi). В ходе сполитогипирования 69 non-Beijing-изолятов был выявлен 31 сполитогип. Помимо одного изолята Lineage 3, остальные представляли 4 генетических семейства Lineage 4: LAM, T, Ural и H (60 изолятов) и 9 неклассифицированных штаммов. Изоляты, принадлежащие к Евро-американской линии, определены по 23 сполитогипам; из них 7 были представлены кластерами, включающими от 2 до 10 изолятов: SIT53/T — 10 изолятов; SIT42 и SIT254/LAM — по 8 изолятов; SIT35/Ural — 7 изолятов SIT262/Ural — 6 изолятов; SIT1480/Ural и SIT2128/T — по 2 изолята.

Лекарственная устойчивость и генотипы

Доля лекарственно-устойчивых к рифампицину и изониазиду штаммов генотипа Beijing составила 74,6% (191/256), что было значительно выше, чем среди non-Beijing — 17,4% (12/69; $p < 0,001$). Частота обнаружения МЛУ + пре-ШЛУ у штаммов генотипа Beijing среди ранее леченных случаев (82,8%; 82/99) была более выражена, чем среди новых случаев ТБ (48,2%; 109/226; $p < 0,001$). Из-за малочисленности штаммов других генетических семейств (non-Beijing) не удалось выявить существенных отличий в частоте МЛУ. Некластеризованные по сполитогипофилю штаммы non-Beijing обладали МЛУ в 26,9% (7/26) случаев, объединённые одним сполитогипом — в 11,6% (5/43; $p = 0,194$).

Наиболее высокие частоты МЛУ + пре-ШЛУ обнаружены у изолятов Beijing субтипов B0/W148 (97,2%; 103/106) и CAO (87,5%; 35/40). Доли МЛУ + пре-ШЛУ-изолятов Central Asian Russian и Beijing

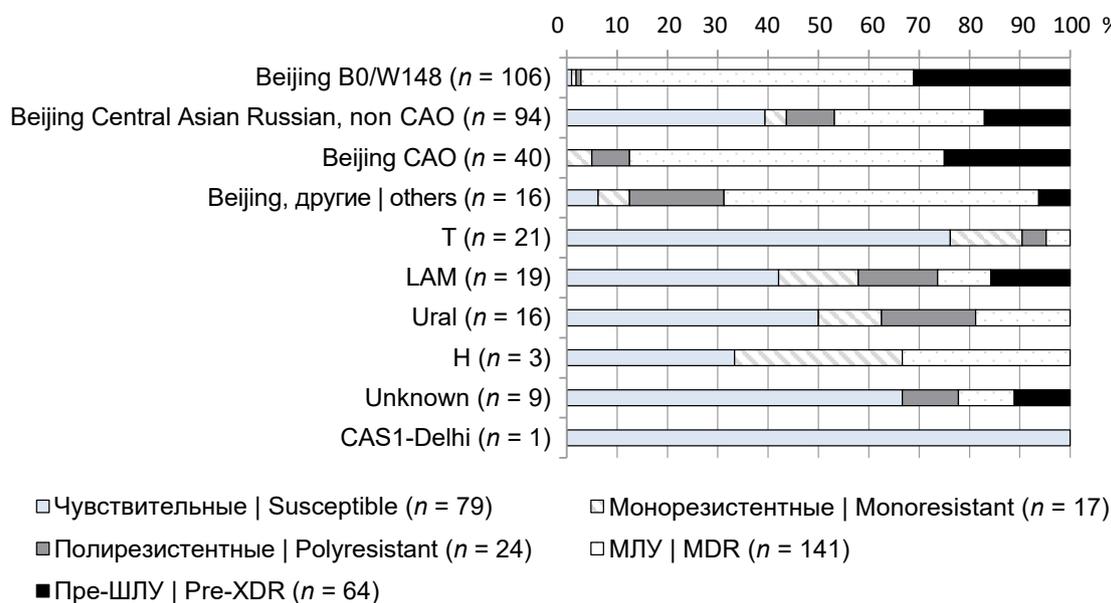


Рис. 2. Лекарственная устойчивость изолятов *M. tuberculosis* в Кемеровской области, %.

Fig. 2. Drug resistance of *M. tuberculosis* isolates in the Kemerovo region, %.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(другие, включая раннюю древнюю сублинию) составили 46,8% (44/94) и 68,8% (11/16) соответственно (рис. 2).

Биоинформатический анализ показал, что 7 изолятов Beijing CAO, полногеномные данные которых представлены в этом исследовании (kem 59, 330, 155с, 145с, IM117-8с, IM115-6с, IM134-53с), выделенные от 5 ВИЧ-инфицированных и 2 больных ТБ без ВИЧ-инфекции, принадлежали

4 разным кластерам. Примечательно, что один из них был филогенетически близок со штаммами из Узбекистана, что предполагает вероятность происхождения этого штамма за пределами Кемеровской области (рис. 3, отметка 1). Шесть других вошли в 3 отдельные группы на самых «молодых» высоко разрешённых ветвях (бутстреп от 87 до 100%) среди современных штаммов из Казахстана и Европы

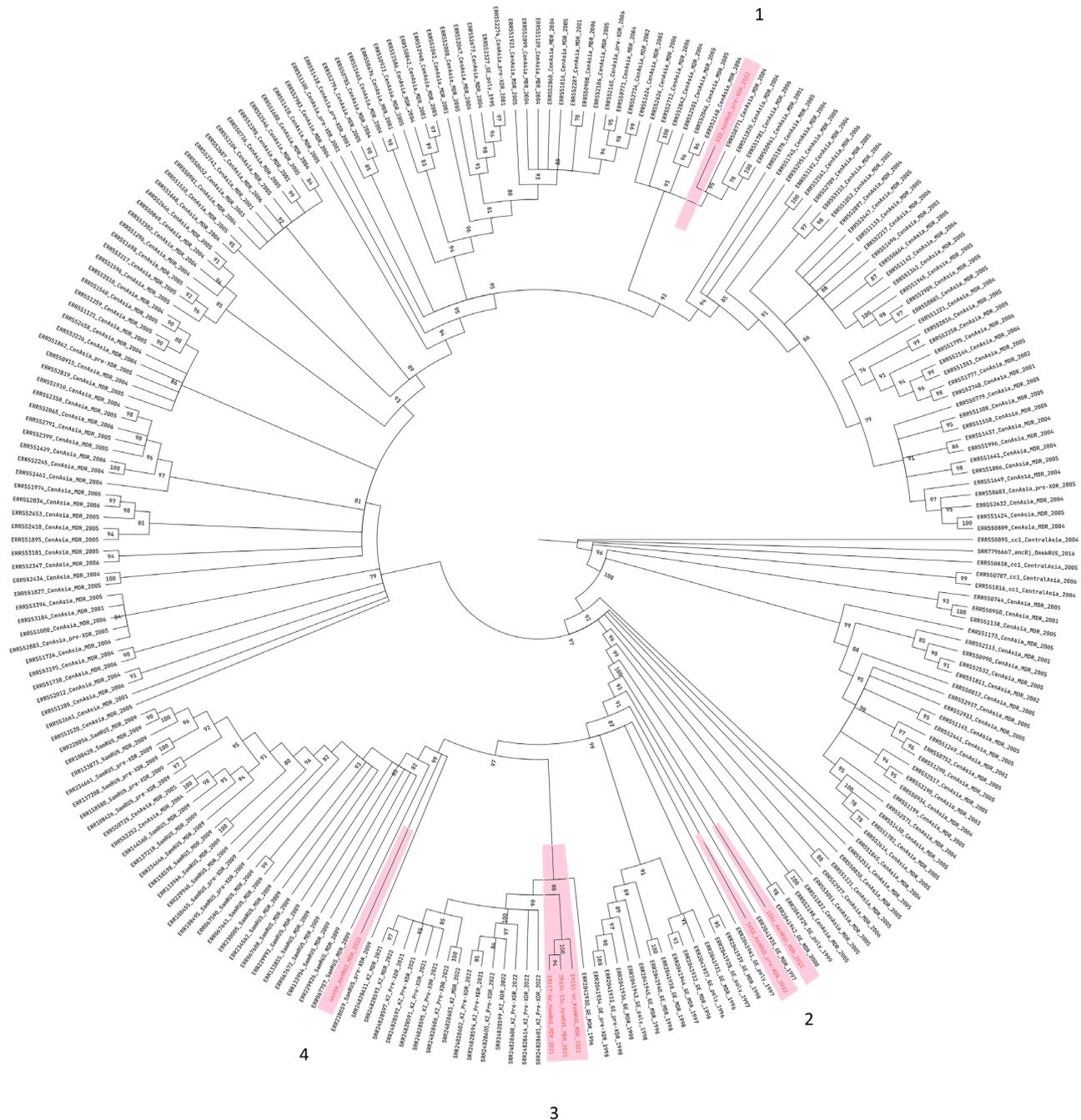


Рис. 3. Филогенетическое дерево максимального правдоподобия 241 клинического изолята Beijing CAO *M. tuberculosis*. Выделены геномы *M. tuberculosis* от больных ТБ из Кемеровской области (KemRus); номерами 1–4 отмечены их группы; остальные геномы: из Центральной Азии — Узбекистана (CenAsia), Казахстана (KZ), России — Самары (SamRus), Германии (GE).

Fig. 3. Maximum-likelihood phylogenetic tree for sequences of 241 clinical isolates of Beijing CAO *M. tuberculosis*. The genomes from the Kemerovo region are marked; numbers 1–4 mark their groups; sequences from other regions are marked in black with following designations: from Central Asia — Uzbekistan (CenAsia), Kazakhstan (KZ), Samara — Russia (SamRus), Germany (GE).

(Германия). Такое расположение кемеровских образцов на дереве подтверждает отсутствие прямой цепи передачи между этими случаями ТБ (рис. 3, отметки 2–4).

Обсуждение

Исследование современной выборки штаммов *M. tuberculosis* из Кемеровской области показывает, что общая структура генотипов типична для азиатской части России, где доминирующий генотип Beijing (78,8%) представлен в основном двумя субтипами: Central Asian Russian (41,2%) и B0/W148 (32,9%) [11–14]. Однако обнаружено выраженное преобладание Beijing среди ранее леченных случаев ТБ (90,9%), и прежде всего, за счет значимого увеличения доли B0/W148 (с 27,0 до 45,5%). Увеличение доли Beijing B0/W148 прослеживается как среди ВИЧ-негативных больных ТБ, так и ВИЧ-инфицированных. Такое однонаправленное накопление в обеих группах отражает свойства этого эпидемиологического субтипа, в большинстве случаев несущего первичную МЛУ. Всё это снижает эффективность лечения новых случаев ТБ и, вероятно, уменьшает приверженность терапии МЛУ-ТБ вследствие большой длительности повторных курсов.

Генотип Beijing, который встречался одинаково часто у больных ТБ с разным ВИЧ-статусом, обнаруживал более высокие уровни МЛУ и пре-ШЛУ в

обеих группах: значимой связи МЛУ-ТБ с ВИЧ-инфицированными не выявлено. Таким образом, ранее обнаруживаемое в российских исследованиях [13, 15–17] превышение частоты МЛУ среди ТБ/ВИЧ и их ассоциация с Beijing МЛУ-штаммами не нашла подтверждения в настоящем исследовании.

Основной отличительной особенностью популяции *M. tuberculosis* Кемеровской области стало выявление в структуре Beijing Central Asian Russian около 30% (40/134) штаммов субтипа CAO. По данным нашего исследования, частота МЛУ среди штаммов Beijing Central Asian Russian уступала только Beijing B0/W148 (95,3%): около 60% штаммов были МЛУ + пре-ШЛУ (79 из 134). Этот субтип, объединяющий гетерогенную группу штаммов, в Кемеровской области показал не только исключительно высокое присутствие Beijing CAO (12,9% общей коллекции) по сравнению с другими регионами России (табл. 4), но и крайне высокие уровни МЛУ + пре-ШЛУ (87,5%; 35/40). В свою очередь, исключение образцов, принадлежащих к CAO, из Central Asian Russian группы приводит к снижению доли штаммов с МЛУ до 48,6% (44 из 94), что соответствует среднему показателю для Beijing-генотипа (49,1% МЛУ; 53/108) без учёта B0/W148 в этой группе. Важно, что Beijing CAO значимо чаще выявлялся среди ВИЧ-инфицированных (20,6%). Таким образом, в Кемеровской области — Кузбассе

Таблица 4. Beijing CAO в выборках *M. tuberculosis* из стран Центральной Азии и России, *n* (%)

Table 4. Beijing CAO of *M. tuberculosis* isolates from Central Asian countries and Russia, *n* (%)

Страны (общее количество штаммов) Countries (total number of isolates)	<i>n</i>	Количество изолятов, % от общей выборки Number of isolates, % of total			Источник Source
		Beijing общее Beijing total	Beijing Central Asian Russian	Beijing CAO	
Центральная Азия Central Asia					
Узбекистан Uzbekistan	235	136 (57,9)	58 (24,7)	–	[18]
Узбекистан Uzbekistan	277	237 (85,5)	174 (62,8)	173 (62,5)	[5]
Таджикистан Tajikistan	206	154 (78,4)	49 (23,8)	–	[18]
Кыргызстан Kyrgyzstan	166	121 (72,9)	38 (22,9)	–	[18]
Казахстан Kazakhstan	701	538 (76,7)	314 (51,7)	116 (16,5)	[19]
Казахстан Kazakhstan	29	24 (82,8)	20 (69,0)	15 (51,7)	[20]
Россия Russia					
Коми Komi	130	73 (56,2)	45 (34,6)	2 (1,5)	[10]
Вологда Vologda	82	51 (62,2)	41 (50,0)	7 (8,5)	[16]
Калининград Kaliningrad	73	46 (63,0)	21 (28,8)	4 (5,5)	[10]
Карелия Karelia	67	36 (53,7)	18 (26,9)	3 (4,5)	[10]
Мурманск Murmansk	67	35 (52,2)	23 (34,3)	1 (1,5)	[10]
Псков Pskov	78	45 (57,7)	28 (35,9)	2 (2,6)	[10]
Самара Samara	428	354 (82,7)	214 (50,9)	28 (6,5)	[5]
Омск Omsk	131	93 (71,0)	51 (38,9)	5 (9,8)	[6]

Примечание. Прочерк — нет данных.

Note. Dash indicated the absence of data.

среди штаммов Beijing наиболее успешны не только В0/W148, но и штаммы субтипа CAO. Последние явно получили преимущество от приобретения МЛУ/пре-ШЛУ, выразившееся в широком распространении среди ВИЧ-инфицированных региона.

Трансграничный путь передачи ТБ, вызванного Beijing CAO, из стран Центральной Азии населению Кемеровской области можно рассматривать как наиболее очевидный для появления первых случаев. Описанная М. Merker и соавт. вспышка CAO в Каракалпакии (Узбекистан), оценённая на штаммах 2001–2006 гг. [5], а затем установление динамического накопления с 2015 г. и значительное присутствие Beijing CAO в современных выборках в Казахстане [19–21] свидетельствуют об успешном его распространении за пределами Узбекистана и формировании условий для эндемичной циркуляции. Все обнаруженные в Кемеровской коллекции Beijing CAO входили в суперкластер MIRU-VNTR 94-32 [6], хотя описаны и другие MIRU-VNTR-профили CAO в российских регионах [10, 22], что подчёркивает их текущую в настоящее время эволюцию вследствие происхождения от 94-32 [6].

Наиболее вероятно, что передача Beijing CAO могла быть осуществлена трудовыми мигрантами из Центральной Азии, регулярный приток которых в Кемеровскую область наблюдается в течение последних 30 лет [23]. Несмотря на то что регистрируемая заболеваемость ТБ в Кемеровской области среди приезжающих из Центральной Азии оценивается как низкая (менее 1 случая на 100 тыс. мигрантов) [24], возможность передачи возбудителя ТБ постоянному населению существует. Это согласуется с данными соседней с Кузбассом Новосибирской области, где заболевшие ТБ среди мигрантов — граждане Узбекистана, Таджикистана, Кыргызстана и Казахстана, преобладающие в сезонных потоках в Сибири [25]. На территории Кемеровской области официально регистрируется более 25 тыс. человек, приезжающих ежегодно на заработки. Трудовые мигранты заняты в строительстве, обрабатывающей промышленности, оптовой и розничной торговле, хотя составляют не более 1% численности занятого в экономике населения области [23].

В настоящем исследовании факт выявления штаммов Beijing CAO в 40 случаях ТБ среди постоянного населения Кемеровской области, в частности у 20,6% — ВИЧ/ТБ, позволяет предположить наличие условий эндемичной циркуляции этого варианта *M. tuberculosis* на анализируемой территории.

Кузбасс является высокоурбанизированным промышленным регионом [23] с эпидемическим уровнем распространения ВИЧ-инфекции. Несмотря на тенденции снижения общего числа зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц с 2016 г., сохраняются высокие уровни обнаружения но-

вых случаев инфекции [26]. В 2021 г. общероссийский уровень заболеваемости составлял 41,7 на 100 тыс. населения, а в Кемеровской области — 83,2⁴. Роль ВИЧ-инфицированных в формировании условий постоянной циркуляции успешных вариантов *M. tuberculosis* на отдельной территории не может быть исключена. В пользу некоторого увеличения контагиозности ВИЧ-инфицированных свидетельствуют риски развития у них бациллярных форм ТБ на фоне недостаточной эффективности химиотерапии МЛУ-ТБ [27]. К тому же, в недавнем исследовании показано, что среди коинфицированных вероятность недавней передачи ТБ-инфекции более чем в 2 раза выше, чем среди общей популяции больных ТБ. При этом эндемичные штаммы имели более высокие шансы быть ответственными за недавнюю передачу среди ВИЧ-положительных пациентов [28]. В выборке настоящего исследования субтип Beijing CAO определялся среди новых случаев значимо чаще у ВИЧ/ТБ (17/84), чем среди ВИЧ-негативных больных ТБ, что может быть также следствием недавнего их заражения.

Филогенетическое моделирование по данным WGS подтверждает, что распространение штаммов CAO в Кемеровской области, наиболее вероятно, является результатом экспансии Beijing-изолятов этого субтипа в Россию из Узбекистана. Ранее М. Merker и соавт. реконструировали историю эволюции штаммов CAO, полученных в 2001–2006 гг. в результате вспышки в Узбекистане, и показали появление первых штаммов в середине 1970-х гг. [5]. Филогеография штаммов CAO показывает, что экспансия из Узбекистана направлена не только в разные регионы России (табл. 4), но и в страны Европы, о чём свидетельствуют представленные в дереве штаммы CAO из Германии и Казахстана (рис. 3), среди которых и кластеризованы 6 изолятов из Кемерово. Наличие 1 кемеровского изолята в кластере CAO из Узбекистана свидетельствует о возможности недавней трансграничной передачи этого субтипа из Центральной Азии в Кемеровскую область.

Таким образом, в Кемеровской области выявлено значительное распространение штаммов не только высокотрансмиссивного субтипа В0/W148 (31,9%), но и редко встречающегося в Сибири субтипа Beijing CAO (12,6%), несущих в большинстве случаев МЛУ и пре-ШЛУ. Представлена гипотеза о появлении Beijing CAO в Кузбассе в результате многократных заносов из Узбекистана напрямую или опосредованно через соседние страны. Явление укоренения Beijing CAO в Кузбассе и возникновение эндемичной циркуляции этих штаммов среди

⁴ ВИЧ-инфекция за 2021 г. Бюллетень № 47. URL: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf> (дата обращения: 20.03.2024).

ВИЧ-инфицированных требует дальнейшего изучения с использованием WGS.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Санников А.Л., Заглубоцкая А.С., Пономаренко М.А. и др. Эпидемиологический анализ проблемы туберкулеза в территориях Сибирского федерального округа. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;(12). Sannikov A.L., Zaglubotskaya A.S., Ponomarenko M.A. An epidemiological analysis of the tuberculosis problem in the territories of the Siberian Federal District. *International Research Journal*. 2023;(12). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.128> EDN: <https://elibrary.ru/ppkvwp>
- Dymova M.A., Kinsht V.N., Cherednichenko A.G., et al. Highest prevalence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates in patients newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast, Russian Federation. *J. Med. Microbiol.* 2011;60(Pt. 7):1003–9. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.027995-0>
- Vyazovaya A., Felker I., Schwartz Y., Mokrousov I. Population structure of *Mycobacterium tuberculosis* from referral clinics in Western Siberia, Russia: before and during the COVID-19 pandemic. *Infect. Genet. Evol.* 2022;103:105343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022>
- Лебедева И.Б., Жданова С.Н., Кондратов И.Г. и др. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Кемеровской области – Кузбассе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(6):428–41. Lebedeva I.B., Zhdanova S.N., Kondratov I.G., et al. Genetic structure and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains in the Kemerovo Region – Kuzbass. *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology*. 2023;100(6):428–41. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-449> EDN: <https://elibrary.ru/uwbzwm>
- Merker M., Barbier M., Cox H., et al. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *Elife*. 2018;7:e38200. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.38200>
- Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.* 2019;57(7):e00215-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00215-19>
- Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н. и др. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулеза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(10):622–7. Khromova P.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., et al. The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(10):622–7. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-622-627> EDN: <https://elibrary.ru/zoladv>
- Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet journal*. 2011;17(1):10–2. DOI: <https://doi.org/10.14806/ej.17.1.200>
- Хромова П.А., Синьков В.В., Савилов Е.Д. и др. Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020;19(3):41–5. Khromova P.A., Sinkov V.V., Savilov E.D., et al. Dispersal of Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* endemic subclones in territories of the Siberia and Far Eastern Federal District by whole genome study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):41–5. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45>
- Vyazovaya A., Gerasimova A., Mudarisova R., et al. Genetic diversity and primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023;11(2):255. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020255>
- Zhdanova S., Mokrousov I., Orlova E., et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis.* 2022;69(5):e1800–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbed.14515>
- Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева Г.И. и др. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из Республики Саха (Якутия), Россия. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016;34(2):43–8. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Sinkov V.V., et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the Republic of Sakha (Yakutia), Russia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;31(2):51–7. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0891416816020105> EDN: <https://elibrary.ru/xfjfst>
- Умпелева Т.В., Белоусова К.В., Голубева Л.А. и др. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулеза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(3):40–5. Umpeleva T.V., Belousova K.V., Golubeva L.A., et al. Genetic polymorphism of tuberculosis mycobacteria in the city with limited population migration and high incidence of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(3):40–5. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45> EDN: <https://elibrary.ru/ewwuwz>
- Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Кондратов И.Г. Применение молекулярно-генетических инструментов для оценки трансграничной передачи туберкулеза в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(2):59–65. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Savilov E.D., Kondratov I.G. Application of new molecular genetic strategies for transborder transmission analysis of tuberculosis in Irkutsk region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):59–65. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-59-65> EDN: <https://elibrary.ru/ymgdfc>
- Микова О.Е., Жданова С.Н., Сергеев В.И. и др. Высокая распространённость генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(5):142–5. Mikova O.E., Zhdanova S.N., Sergeev V.I., et al. High prevalence of genotype B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* among HIV-TB patients in Perm Krai and Irkutsk region. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS*. 2016;1(5):142–5. DOI: <https://doi.org/10.12737/23412> EDN: <https://elibrary.ru/wxbrvf>
- Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б. и др. Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Вологодской области — регионе с низкой заболеваемостью туберкулезом. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):497–505. Vyazovaya A.A., Lebedeva I.A., Ushakova N.B., et al. Molecular and genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Vologda Region with low tuberculosis incidence. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(3):497–505. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MAG-1545> EDN: <https://elibrary.ru/tmhfej>
- Panova A.E., Vinokurov A.S., Shemetova A.A., et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia.

- BMC Microbiol.* 2022;22(1):138.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7>
18. Engström A., Antonenka U., Kadyrov A., et al. Population structure of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):908.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4480-7>.
19. Klotoe B.J., Kacimi S., Costa-Conceição E., et al. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94-32 central Asian/Russian clusters. *BMC Infect. Dis.* 2019;19(1):553.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4201-2>
20. Aуганова D., Atavliyeva S., Amirgazin A., et al. Genomic characterization of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* L2/Beijing isolates from Astana, Kazakhstan. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1523.
DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101523>
21. Akhmetova A., Bismilda V., Chingissova L., et al. Prevalence of Beijing Central Asian/Russian cluster 94-32 among multidrug-resistant *M. tuberculosis* in Kazakhstan. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):9. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010009>
22. Fursov M.V., Shitikov E.A., Bespyatykh J.A., et al. Genotyping, assessment of virulence and antibacterial resistance of the Rostov strain of *Mycobacterium tuberculosis* attributed to the Central Asia Outbreak clade. *Pathogens*. 2020;9(5):335.
DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9050335>
23. Савинов Л.В., Варкентин А.В. Управление миграционными процессами в Кемеровской области. *Развитие территории*. 2019;(1):33–8. Savinov L.V., Varkentin A.V. Management of migration processes in Kemerovo Region. *Territory Development*. 2019;(1):33–8.
DOI: <https://doi.org/10.32324/2412-8945-2019-1-33-38>
EDN: <https://elibrary.ru/bpnbxl>
24. Цыбикова Э.Б., Гадирова М.Э., Мидоренко Д.А. Заболеваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):35–42. Tsybikova E.B., Gadirova M.E., Midorenko D.A. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):35–42.
DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41>
EDN: <https://elibrary.ru/hahkjb>
25. Фелькер И.Г., Волик М.В., Джурабаева Г.К., Гордеева Е.И. Оценка своевременности выявления туберкулеза среди иностранных граждан Новосибирской области. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2022;100(8):18–24. Felker I.G., Volik M.V., Dzhurabaeva G.K., Gordeeva E.I. Assessment of timeliness of tuberculosis detection among foreign citizens in Novosibirsk Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*.
DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-18-24>
EDN: <https://elibrary.ru/difpas>
26. Савина А.А., Лукманов А.С., Землянова Е.В. Тенденции смертности от ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023;15(2):81–9. Savina A.A., Lukmanov A.S., Zemlyanova E.V. HIV-mortality trends in the regions of Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023;15(2):81–9.
DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-81-89>
EDN: <https://elibrary.ru/natkib>
27. Melsew Y.A., Doan T.N., Gambhir M., et al. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2018;146(3):345–53.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268817003041>
28. Saavedra Cervera B., López M.G., Chiner-Oms Á., et al. Fine-grain population structure and transmission patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in southern Mozambique, a high TB/HIV burden area. *Microb. Genom.* 2022;8(7):mgen000844.
DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000844>

Информация об авторах

Жданова Светлана Николаевна — д. м. н., в. н. с. Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Вязовая Анна Александровна — д. б. н., в. н. с. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Лебедева Ирина Борисовна — ассистент каф. эпидемиологии и инфекционных болезней Кемеровского государственного медицинского университета, Кемерово, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3848-9206>

Синьков Вячеслав Владимирович — к. м. н., с. н. с. Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Кондратов Илья Геннадьевич — к. б. н., н. с. Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Шварц Яков Шмульевич — д. м. н., заместитель директора по научной работе Новосибирского НИИ туберкулеза, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3036-9795>

Рычкова Любовь Владимировна — д. м. н., директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Брусина Елена Борисовна — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. каф. эпидемиологии и инфекционных болезней Кемеровского государственного медицинского университета, Кемерово, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8616-3227>

Мокроусов Игорь Владиславович — д. б. н., зав. лаб. молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Information about the authors

Svetlana N. Zhdanova — D. Sci. (Med.), leading researcher, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Anna A. Vyazovaya — D. Sci. (Biol.), leading researcher, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9140-8957>

Irina B. Lebedeva — assistant, Department of epidemiology and infectious diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3848-9206>

Vyacheslav V. Sinkov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Ilya G. Kondratov — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Yakov Sh. Schwartz — D. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, <https://orcid.org/0000-0002-3036-9795>

Lyubov V. Rychkova — D. Sci. (Med.), Director, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Elena B. Brusina — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Department of epidemiology and infectious diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8616-3227>

Igor V. Mokrousov — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of molecular epidemiology and evolutionary genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5924-0576>

Огарков Олег Борисович — д. м. н., г. н. с., директор Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Участие авторов: *Жданова С.Н., Вязовая А.А.* — концептуализация; *Огарков О.Б., Мокроусов И.В., Брусина Е.Б.* — методология; *Синьков В.В.* — программное обеспечение, биоинформационный анализ и визуализация; *Кондратов И.Г., Лебедева И.Б., Шварц Я.Ш.* — валидация; *Рычкова Л.В.* — ресурсы и администрирование; *Жданова С.Н., Лебедева И.Б., Вязовая А.А.* — курирование данных; *Жданова С.Н., Вязовая А.А., Огарков О.Б., Мокроусов И.М., Брусина Е.Б.* — написание и подготовка рукописи к публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 05.08.2024;
принята к публикации 10.10.2024;
опубликована 29.10.2024

Oleg B. Ogarkov — D. Sci. (Med.), chief researcher, Director, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Author contribution: *Zhdanova S.N., Vyazovaya A.A.* — conceptualization; *Ogarkov O.B., Mokrousov I.V., Brusina E.B.* — methodology; *Sinkov V.V.* — software, bioinformatics analysis and visualization; *Kondratov I.G., Lebedeva I.B., Schwartz Ya.Sh.* — validation; *Rychkova L.V.* — resources and administration; *Zhdanova S.N., Lebedeva I.B., Vyazovaya A.A.* — data curation; *Zhdanova S.N., Vyazovaya A.A., Ogarkov O.B., Mokrousov I.M., Brusina E.B.* — writing and preparing the manuscript for publication. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 05.08.2024;
accepted for publication 10.10.2024;
published 29.10.2024