

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА СЕМЕЙСТВА HAARLEM СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, Россия

**Цель:** изучить распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) семейства Haarlem, циркулирующих на территории Саратовской области.

**Материалы и методы.** Методом гибридизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) проведено генетическое типирование 152 клинических изолятов, выделенных из мокроты больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких.

**Результаты.** Установлено, что среди генетически неоднородных штаммов МБТ, циркулирующих на территории Саратовской области, микобактерии семейства Haarlem зарегистрированы в 23,7% случаев, т. е. практически у каждого четвертого пациента. МБТ данного генотипа характеризовались разнородностью генетической структуры штаммов, что может свидетельствовать о циркуляции их на этой территории в течение длительного времени. Микобактерии генотипа Haarlem преимущественно выявлялись у больных туберкулезом с деструкциями легочной ткани и бактериовыделением (86,1%), а также отличались высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости (25%), что является региональной особенностью Саратовской области, так как, по данным других исследователей, микобактерии семейства Haarlem являются мало вирулентными и более ассоциированы с чувствительной формой туберкулеза.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, генотипы, Haarlem, распространенность, лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства Haarlem среди больных туберкулезом Саратовской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 60-64. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-60-64

## PREVALENCE AND SPECIFIC REGIONAL FEATURES OF GENETIC STRUCTURE AND DRUG RESISTANCE OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA OF HAARLEM FAMILY AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS IN SARATOV REGION

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

**Goal:** to study prevalence and specific regional features of genetic structure and drug resistance of *M. tuberculosis* of Haarlem family, circulating on the territory of Saratov Region.

**Materials and methods.** Genotyping of 152 clinical isolates from sputum of active mostly new pulmonary tuberculosis patients was performed using hybridization on the biological microchip with reagents of Spoligo-Biochip (OOO BIOCHIP-IMB, Moscow).

**Results.** It was found out that among genetically heterogeneous strains of *M. tuberculosis* circulating on the territory of Saratov Region, mycobacteria of Haarlem family were registered in 23.7% of cases, i.e. practically in each fourth patient. Mycobacteria belonging to this genotype were characterized by genetically diverse structure of strains, which could be the evidence of their circulation on this territory for a continuous period of time. Mycobacteria of Haarlem family prevailed in the patients with destruction of lung tissue and positive results of sputum tests (86.1%), and multiple drug resistance was especially high in these mycobacteria (25%), which was typical of Saratov Region since according to data of other studies mycobacteria of Haarlem family were of low virulence and more associated with drug susceptible forms of tuberculosis.

**Key words:** tuberculous mycobacteria, genotypes, Haarlem, prevalence, drug resistance

**For citations:** Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence and specific regional features of genetic structure and drug resistance of tuberculosis mycobacteria of Haarlem family among tuberculosis patients in Saratov region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 60-64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-60-64

Туберкулёз – инфекционное заболевание, которое на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [6, 10]. Современное развитие молекулярной генетики позволило проводить идентификацию и дискриминацию штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) [1-3, 8, 9]. Выявление и изучение DR региона *M. tuberculosis* привело к созданию метода генетической классификации микобактерий – сполито-

типирования, в основу которого легло определение 43 уникальных спейсеров *M. tuberculosis complex* [12]. Специфические профили (сполитотипы) объединены в общемировую онлайн-базу (SpolDB4), насчитывающую около 2 000 уникальных профилей, полученных более чем из 120 стран мира [11]. Этот метод позволяет выявить различные семейства *M. tuberculosis*, представляющие собой кластеры генетически родственных штаммов МБТ, которые

возникли на отдельных территориях и были, как правило, названы согласно географическому или культурологическому названию [3]. Соотношение отдельных генотипов в популяциях МБТ может значительно различаться в географических регионах мира. Некоторые из генетических семейств *M. tuberculosis* продолжают циркулировать на ограниченных территориях, а другие широко распространились по всему миру, что, вероятно, связано с их высокой вирулентностью и трансмиссивностью. В литературе имеются публикации, в которых указывается, что штаммы *M. tuberculosis*, ответственные за местные эпидемии, различаются по вирулентности при использовании в экспериментальных моделях зараженных ими животных [14].

Семейство Haarlem микобактерий туберкулеза было открыто в 1999 г. в г. Харлем (Haarlem) в западной части Нидерландов, откуда оно распространилось по всему миру. Оно чаще всего встречается в Северной Европе, реже – в Карибском регионе и Центральной Африке [7]. К этому же семейству относится и генотип Haarlem-4 (H4), который был обнаружен в 2004-2005 гг. в России на Урале, откуда и получил другое название Ural [4, 13]. На территории Саратовской области микобактерии семейства Haarlem широко распространены, что делает актуальным изучение их региональных генетических особенностей и лекарственной устойчивости.

Цель: изучить распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* семейства Haarlem, циркулирующих на территории Саратовской области.

Материалы и методы

Обследовано 152 больных активным туберкулезом, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких – 141 (92,8%) человек. Рецидивы туберкулеза наблюдались у 7 (4,6%), хроническое течение заболевания – у 4 (2,6%) человек. Все пациенты являлись постоянными жителями Саратовской области. Из них: мужчин – 127 (83,6%), женщин – 25 (16,4%) человек. Пациенты находились на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2015-2016 гг. Клинические формы туберкулеза были представлены в большинстве случаев инфильтративным туберкулезом легких – у 104 (68,4%) и диссеминированным туберкулезом легких – у 26 (17,1%) человек. Другие формы туберкулеза (очаговый, туберкулемы, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких) встречались в единичных случаях и были зарегистрированы у 22 (14,5%) человек. Среди обследованных пациентов деструктивные формы туберкулеза выявлены у 95 (62,5%), бактериовыделение – у 112 (73,7%) человек.

У всех пациентов проводили споллиготимирование МБТ в образцах мокроты методом гибри-

дизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Принцип действия набора основан на анализе региона прямых повторов генома микобактерий туберкулезного комплекса. Исследование данного генетического локуса позволяет однозначно определить профиль штамма МБТ по наличию/отсутствию 43 последовательных спейсеров, фланкированных прямыми повторами. Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы «ImaGeWare®».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий в двух группах использовали  $\chi^2$ -тест. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты исследования

В ходе исследований в образцах мокроты всех обследованных пациентов выявлено 9 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem, LAM, T, Microti, Rus 1, EA VNM 14), циркулирующих на территории Саратовской области (табл. 1). Наиболее часто обнаружены МБТ семейства Beijing и Haarlem. *M. tuberculosis* семейства Haarlem обнаружены у 36 (23,7%) человек, что сравнимо с уровнем их распространения в Европе (18-20%) [5, 10]. Из них: Haarlem 1 выявлен у 2 (5,6%) человек, Haarlem 3 – у 2 (5,6%), Haarlem 4 – у 13 (36,1%) и Ural – у 19 (52,8%) пациентов. Проанализировали истории болезни пациентов, инфицированных МБТ семейства Haarlem. Данные изоляты несколько чаще встречались у жителей городов Саратовской

Таблица 1. Частота встречаемости различных генетических семейств *M. tuberculosis*, выделенных от больных активным туберкулезом легких в Саратовской области (n = 152)

Table 1. Frequency of various genetic families of *M. tuberculosis* isolated from those suffering from active pulmonary tuberculosis in Saratov Region (n=152)

Генетическое семейство	Число штаммов	
	абс.	%
Beijing	40	26,3
Beijing-like	28	18,4
Haarlem	36	23,7
LAM	3	1,97
T	26	17,1
Manu	4	2,6
Microti	10	6,6
RUS1	2	1,3
EA 14 VNM	3	2
Bcero	152	100

области – 21 (58,3%) против 15 (41,7%) сельских жителей,  $p = 0,1789$ . Однако различия недостоверны. Наибольшее число этих штаммов – 7 (19,5%) – зарегистрировано среди жителей г. Саратова, крупного промышленного центра с высокой плотностью населения. В других районных городах (Маркс, Ртищево, Красноармейск, Ершов, Петровск, Вольск, Красный Кут) они встречались в единичных случаях. При анализе половозрастной структуры следует отметить, что в данной выборке *M. tuberculosis* семейства Haarlem преобладали мужчины – 28 (77,8%) против 8 (22,2%) женщин,  $p = 0,0059$ , преимущественно среднего возраста, средний возраст обследованных составил  $45,0 \pm 5,4$  года. Клинические формы у пациентов, инфицированных штаммами семейства Haarlem, представлены преимущественно инфильтративным – 22 (61,2%) и диссеминированным туберкулезом легких – 10 (27,8%), другие формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный, туберкулемы) встречались в единичных случаях. Среди пациентов, инфицированных МБТ семейства Haarlem, чаще встречались формы туберкулеза с деструктивными изменениями в легочной ткани (CV+) – 27 (75%) против 9 (25%) без деструкций (CV-),  $p = 0,0056$ , и бактериовыделением (МБТ+) – 31 (86,1%) против 5 (13,9%) без бактериовыделения (МБТ-),  $p = 0,0007$ .

МБТ семейства Haarlem, циркулирующие на территории Саратовской области, характеризовались разнородностью генетической структуры штаммов, встречалось 29 разных подтипов согласно профилю сполиготипирования базы данных SpolDB4, что может свидетельствовать о том, что МБТ данного семейства достаточно длительное время циркулируют на территории Саратовской области. Так, среди штаммов семейства Haarlem в 6 (16,7%) случаях зарегистрирован тип штамма 1 172, в 3 (8,3%) случаях – тип штамма 35, по 2 случая – 1 134 (5,6%), 616 (5,6%), 1 250 (5,6%), 1 788 (5,6%), все другие подтипы – по одному случаю. Данные представлены в табл. 2.

В дальнейшем проведен анализ лекарственной устойчивости штаммов МБТ семейства Haarlem при исследовании на плотных питательных средах. Среди штаммов этого генотипа у 3 (8,3%) человек выявлена лекарственная устойчивость к одному противотуберкулезному препарату, у 4 (11,1%) – полирезистентность, у 9 (25%) множественная и широкая лекарственная устойчивость (МЛУ и ШЛУ), в 11 (30,6%) случаях не удалось получить рост культуры на питательных средах, и у 9 (25%) человек выявлена чувствительность МБТ к препаратам основного и резервного рядов (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что штаммы МБТ семейства Haarlem, регистрируемые у пациентов, больных туберкулезом, постоянно проживающих на территории Саратовской области, наблюдаются преимущественно у больных с деструктивными формами и бактериовыделением

**Таблица 2. Генетическая характеристика *M. tuberculosis* семейства Haarlem, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области**

**Table 2. Genetic characteristics of *M. tuberculosis* of Haarlem family, isolated from tuberculosis patients in Saratov Region**

Подтип семейства Haarlem	Тип штамма SpolDB4	Число штаммов (n = 36)	
		абс.	%
Haarlem 1 (n = 2)	1 256	1	2,8
	400	1	2,8
Haarlem 3 (n = 2)	50	1	2,8
	1 140	1	2,8
Haarlem 4 (n = 13)	398	1	2,8
	1 462	1	2,8
	262	1	2,8
	1 134	2	5,6
	1 458	1	2,8
	1 172	3	8,3
	1 461	1	2,8
	35	3	8,3
Ural (n = 19)	1 450	1	2,8
	616	2	5,6
	560	1	2,8
	246	1	2,8
	1 083	1	2,8
	910	1	2,8
	464	1	2,8
	523	1	2,8
	821	1	2,8
	161	1	2,8
	1 250	2	5,6
	1 788	2	5,6
	421	1	2,8
	1 172	3	8,3

**Таблица 3. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* семейства Haarlem, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области**

**Table 3. Drug resistance patterns of *M. tuberculosis* of Haarlem family, isolated from tuberculosis patients in Saratov Region**

Результаты лекарственной чувствительности МБТ	Штаммы МБТ семейства Haarlem	
	абс.	%
Чувствительность сохранена ко всем препаратам	9	25
МЛУ	9	25
Монорезистентность	3	8,3
Полирезистентность	4	11,1
Нет роста культуры	11	30,6
Всего	36	100

**Примечание:** МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, т. е. устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R), полирезистентность – устойчивость к 2 препаратам и более, кроме H и R, монорезистентность – устойчивость только к одному препарату

и отличаются высоким уровнем МЛУ МБТ. Однако, по данным других исследователей, микобактерии семейства *Haarlem* являются маловирулентными и более ассоциированы с чувствительной формой туберкулеза [3].

### Выводы

1. На территории Саратовской области среди впервые выявленных больных туберкулезом легких МБТ семейства *Haarlem* регистрируются в 23,7% случаев, т. е. практически у каждого четвертого пациента.

2. Данный генотип преимущественно встречается у лиц мужского пола, и частота его распростра-

ненности существенно не различается у жителей городов и сел Саратовской области.

3. Среди пациентов, инфицированных МБТ семейства *Haarlem*, наблюдается высокий процент бактериовыделителей (86,1%).

4. МБТ семейства *Haarlem*, выделенные от больных туберкулезом Саратовской области, характеризуются разнородностью генетической структуры штаммов, что, предположительно, может свидетельствовать о циркуляции их на территории в течение длительного времени.

5. Данный генотип сопряжен с высоким уровнем МЛУ и ШЛУ МБТ – 25% случаев, что является региональной особенностью эпидемиологии Саратовской области.

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Марьяндышев А. О., Маркелов Ю. М., Бьюне Г., Далё У. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в четырех административных территориях Баренц-региона Российской Федерации // *Экология человека*. – 2007. – № 9. – С. 34-38.
2. Мокроусов И. В. Генетическое разнообразие и эволюция *Mycobacterium tuberculosis*: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2009. – 40 с.
3. Мокроусов И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований // *Инфекция и иммунитет*. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 603-614.
4. Огарков О. Б., Медведева Т. В., Zozio T., Pogorelov V. И., Некипелов О. М., Гутникова М. Ю., Купцевич Н. Ю., Ушаков И. В., Sola C. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // *Молекулярная медицина*. – 2007. – № 2. – С. 33-38.
5. Потейко П. И., Шевченко О. С., Крутько В. С., Лященко А. А., Филипенко М. Л., Рот М. А. Генетические штаммы *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом в Харькове // II конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: сб. тез. – СПб., 2013. – С. 69.
6. Равильоне М. К., Коробицин А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // *Туб. и болезни легких*. – 2016. – № 11. – С. 7-15.
7. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза на Евро-азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 120 с.
8. Скорняков С. Н., Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Кравченко М. А., Еремеева Н. И., Нарвская О. В. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 9. – С. 2485-2488.
9. Черноусова Л. Н., Голышевская В. И., Ерохин В. В., Кузнецов С. И., Захарова С. М., Мелентьев А. С., Федорин И. М., Николаевский В. В., Ради М., Балабанова Я. М., Дробневский Ф. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы их трансмиссии в Самарской области // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2006. – № 2. – С. 31-37.
10. David S., Raposo Ribeiro D., Antunes A., Portugal C., Sancho L., Germano de Sousa J. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2007. – № 7. – P. 609-617.
11. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola S., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB – A publicly available international multi-marker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2012. – Vol. 12. – P. 755-766.
12. Kato-Maeda M., Kim E. Y., Flores L., Jarlsberg L. G., Osmond D., Hopewell P. C. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotypic clustering // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 538-544.

### REFERENCES

1. Baranov A.A., Maryandyshev A.O., Markelov Yu.M., Byune G., Dale U. Molecular epidemiology of tuberculosis in four administrative regions of Barents Region of the Russian Federation. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 9, pp. 34-38. (In Russ.)
2. Мокроусов И.В. *Geneticheskaya raznoobrazie i evolyutsiya Mycobacterium tuberculosis. Avtoref diss. dokt. biol. nauk.* [Genetic variety and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2009, 40 p.
3. Mokrousov I.V. Methodical approaches to genotyping to *Mycobacterium tuberculosis* for evolutionary and epidemiological research. *Infektsiya and Immunitet*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 603-614. (In Russ.)
4. Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T., Pogorelov V.I., Nekipelov O.M., Gutnikova M.Yu., Kuptsevich N.Yu., Ushakov I.V., Sola C. Molecular typing of tuberculosis mycobacteria strains in Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000-2005. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2007, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)
5. Poteyko P.I., Shevchenko O.S., Krutko V.S., Lyashchenko A.A., Filipenko M.L., Rot M.A. Genetic strains of *M. tuberculosis* in new tuberculosis patients in Kharkov. II kongress Natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov: sb. tez. [IIInd Congress of National Association of Phthisiologists. Abst. Book]. St. Petersburg, 2013, pp. 69. (In Russ.)
6. Ravighione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
7. Savilov E.D., Sinkov V.V., Ogarkov O.B. *Epidemiologiya tuberkuleza na Evro-aziatskom kontinente: otsenka globalnogo dvizheniya shtammov genotipa «Pekin» – Irkutsk.* [Epidemiology of tuberculosis in Euro-Asian Continent: evaluation of global movement of strains of Beijing genotype - Irkutsk]. RIO GBOU DPO IGMAPO Publ., 2013, 120 p.
8. Skornyakov S.N., Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Narvskaya O.V. Genotyping of Ural isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 9, pp. 2485-2488. (In Russ.)
9. Chernousova L.N., Golyshevskaya V.I., Erokhin V.V., Kuznetsov S.I., Zakharova S.M., Melentiev A.S., Fedorin I.M., Nikolaevskiy V.V., Radi M., Balabanova Ya.M., Drobnevskiy F. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* strains of Beijing family and risk factors of their transmission in Samara Region. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2006, no. 2, pp. 31-37. (In Russ.)
10. David S., Raposo Ribeiro D., Antunes A., Portugal C., Sancho L., Germano de Sousa J. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal. *Infection, Genetics and Evolution*, 2007, no. 7, pp. 609-617.
11. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola S., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB – A publicly available international multi-marker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, 2012, vol. 12, pp. 755-766.
12. Kato-Maeda M., Kim E.Y., Flores L., Jarlsberg L.G., Osmond D., Hopewell P.C. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotypic clustering. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 538-544.

13. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – № 12 (4). – P. 619-629.
14. Nicol M. P., Wilkinson R. J. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102. – P. 955-965.
13. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, no. 12 (4), pp. 619-629.
14. Nicol M.P., Wilkinson R.J. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008, vol. 102, pp. 955-965.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,  
410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

**Салина Татьяна Юрьевна**

доктор медицинских наук, доцент.  
E-mail: meduniv@sgmu.ru

**Морозова Татьяна Ивановна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.  
E-mail: dispans@san.ru

## FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,  
Saratov, Russia  
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012

**Tatiana Yu. Salina**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.  
E-mail: meduniv@sgmu.ru

**Tatyana I. Morozova**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of FPK and PPS Tuberculosis Control Department.  
E-mail: dispans@san.ru

Поступила 22.12.2016

Submitted as of 22.12.2016