

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

О. А. ПАСЕЧНИК¹, М. А. ДЫМОВА^{2,3}, В. Л. СТАСЕНКО¹, М. П. ТАТАРИНЦЕВА⁴, Л. П. КОЛЕСНИКОВА⁴, Е. С. ЛЯПИНА⁴

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск, Россия

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Новосибирск, Россия

³ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия

⁴КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, Россия

Представлены результаты изучения особенностей эпидемического процесса туберкулезной инфекции в Омской области за 2006-2015 гг. и молекулярно-генетических характеристик штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), циркулирующих в данном регионе.

Использованы бактериологические, молекулярно-генетические методы, VNTR-типирование, а также дескриптивные методы эпидемиологического исследования.

Показатель распространенности туберкулеза составлял 269,2 на 100 тыс. населения. Наблюдается рост доли бактериовыделителей среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с 39,8 до 53,4%. У 48,0% впервые выявленных больных обнаружена устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. В структуре лекарственной устойчивости МЛУ составляла 57%, увеличилась доля широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) с 2,5 до 7,0%. Распространенность туберкулеза с ШЛУ составила в 2015 г. 8,9 на 100 тыс. населения Омской области.

При VNTR-типировании 77 образцов ДНК *M. tuberculosis* с МЛУ было идентифицировано 27 генетических типов. Популяция возбудителя туберкулеза с МЛУ гетерогенна и представлена штаммами различных генетических семейств – Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda. Выявлено преобладание изолятов семейства Beijing (76,6%).

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, распространенность, лекарственная устойчивость, генотипы, VNTR-типирование

Для цитирования: Пасечник О. А., Дымова М. А., Стасенко В. Л., Татаринцева М. П., Колесникова Л. П., Ляпина Е. С. Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 33-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-33-39

GENETIC DIVERSITY OF DRUG RESISTANT STRAINS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN OMSK REGION

O. A. PASECHNIK¹, M. A. DYMOVA^{2,3}, V. L. STASENKO¹, M. P. TATARINTSEVA⁴, L. P. KOLESNIKOVA⁴, E. S. LYAPINA⁴

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Chemical Biology and Fundamental Medicine Institute, Siberian Department of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

The article presents the investigation results of the specific epidemic situation on tuberculous infection in Omsk Region in 2006-2015 and molecular genetic features of *M. tuberculosis* strains with multiple drug resistance circulating in this region.

Bacteriological, molecular genetic methods, VNTR-typing were used as well as descriptive techniques of the epidemiological process.

Tuberculosis prevalence made 269.2 per 100,000 population. There is an increase in those with bacillary excretion among new cases of respiratory tuberculosis from 39.8% to 53.4%. Drug resistance was detected in 48.0% of new cases. Among drug resistance patterns, MDR made 57%, and extensive drug resistance (XDR) increased from 2.5 to 7.0%. In 2015 prevalence of XDR tuberculosis made 8.9 per 100,000 population in Omsk Region.

When performing VNTR-typing of 77 samples of *M. tuberculosis* DNA with MDR, 27 genetic types were identified. The population of MDR strain of *M. tuberculosis* is heterogeneous and presented by strains of various genetic families - Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda. The investigation showed that isolates of Beijing family prevailed (76.6%).

Key words: tuberculosis, incidence, prevalence, drug resistance, genotypes, VNTR-typing

For citations: Pasechnik O.A., Dymova M.A., Stasenko V.L., Tatarintseva M.P., Kolesnikova L.P., Lyapina E.S. Genetic diversity of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 33-39. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-33-39

Молекулярно-генетические методы исследования *M. tuberculosis* направлены на повышение эффективности этиологической диагностики, противоэпидемических мероприятий, прогнозирования в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом [6].

Генотипирование микобактерий туберкулеза позволяет изучить динамику передачи возбудителя, провести пространственный анализ клинических и эпидемиологических данных, выявить территории с высоким риском передачи туберкулеза [10-12].

В настоящее время генетически неоднородная российская популяция возбудителя туберкулеза насчитывает около 200 сполиготипов, представляющих более 20 генетических семейств/линий, среди которых доминирует эпидемиологически и клинически значимый генотип Beijing [8].

В Омской области, как и в целом в Российской Федерации, проблема туберкулеза сохраняет актуальность на протяжении многих лет. Весьма актуальной остается проблема распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза и заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией [5, 7].

Вид *M. tuberculosis* имеет клональную популяционную структуру, состоящую из отдельных генетических семейств. Некоторые из генетических семейств продолжают циркулировать на ограниченных территориях, например кластер Sarabobo в Венесуэле, в то время как другие семейства широко распространились в мире, вероятно, по причине повышенной вирулентности и трансмиссивности [3, 4].

В ряде современных исследований показана тесная связь генетического разнообразия микобактерий туберкулеза с различными географическими регионами России [2, 8, 9, 10]. Однако данные о популяционной структуре микобактерий в Омской области оставались малоизученными.

Цель исследования: изучение генетических характеристик штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, циркулирующих в Омской области.

Материалы и методы

В основу исследования положено наблюдение за эпидемическим процессом туберкулезной инфекции в Омской области за период 2006-2015 гг. Данное исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава РФ.

Материалом для исследования послужили данные форм федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за указанный период.

Изоляты *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью были выделены от 77 эпидемиологически не связанных больных активным туберкулезом органов дыхания, проживающих на территории Омской области и находившихся на лечении в противотуберкулезных медицинских организациях с 2013 по 2015 г.

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к десяти противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов проводили в течение 4 нед. с помощью метода абсолютных концентраций на питательной среде Левенштейна – Йенсена.

Выделение ДНК из полученных культур *M. tuberculosis* проводили по общепринятой методике [13].

VNTR-типирование (Variable Number of Tandem Repeats) по 15 локусам (MIRU2, MIRU4, MIRU10, MIRU16, MIRU20, MIRU23, MIRU24, MIRU26, MIRU27, MIRU31, MIRU39, MIRU40, ETRA, ETRB, ETRC) было проведено с некоторыми модификациями [1] с использованием ПЦР на амплификаторе «iCycler» («Bio-Rad», США). Реакцию выполняли с начальной денатурацией при 96°C/3 мин, далее в течение 33 циклов с денатурацией при 95°C/10 с, отжигом при 60°C/10 с и элонгацией при 72°C/30 с. Продукты амплификации анализировали в 6% ПААГ с последующей визуализацией ДНК бромистым этидием.

Число копий тандемного повтора рассчитывали в зависимости от размера ПЦР фрагмента и фланкирующей области. При подсчете длины ПЦР-продукта для клинических изолятов исходили от длины фрагмента, содержащего тандемный повтор, в штамме H37Rv. Для этого с помощью программы «Tandem Repeats Finder» (<http://tandem.bu.edu/trf/trf.html>) найдены структура повтора и фланкирующие его участки.

Выборочно структуру и число копий повторов для каждого локуса верифицировали прямым секвенированием амплифицированных фрагментов ДНК.

Генотип каждого изолята отображали как набор из 15 цифр, где цифра 15-значного номера показывала число копий соответствующего тандемного повтора.

Для определения принадлежности изолятов к генетической линии использовали базу данных «MIRU-VNTRplus» (<http://miru-vntrplus.org>).

Мутацию в 315-м кодоне гена *katG* определяли проводя гидролиз 10 мкл продукта амплификации с помощью фермента MspI (C[^]CGG). Для определения мутации в 531-м кодоне гена *rpoB* продукт амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазой рестрикции BstPAI (GACNN[^]NNGTC).

В работе использовали наблюдательные дескриптивные методы эпидемиологического исследования. Выравнивание динамических рядов показателей осуществляли по методу наименьших квадратов. Уровень и структуру заболеваемости и ее исходов оценивали по интенсивным (инцидентности, превалентности) и экстенсивным показателям (показателей доли) с доверительными интервалами.

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Для установления статистически достоверных различий использовали критерий хи-квадрат (χ^2), при p -value < 0,05 результат считали статистически значимым.

Результаты

На территории Омской области за изучаемый период выявлено 17 668 случаев активного туберкулеза. Динамика заболеваемости населения характе-

ризовалась умеренной тенденцией к уменьшению с темпом снижения 2,52%. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировали в 2007-2009 гг., когда данный показатель составил 104,7 на 100 тыс. населения (табл. 1).

Показатель распространенности туберкулеза составлял 269,2 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 262,0 ÷ 276,4), к началу 2016 г. он достиг 175,5 на 100 тыс. населения ($n = 3\,473$), темп снижения распространенности туберкулеза составил 3,62%.

Заболеваемость населения туберкулезом с бактериовыделением имела стабильную тенденцию к снижению в динамике (Тсн. = -0,6%). Среди впервые выявленных больных туберкулезом ежегодно регистрировалось от 956 (2009 г.) до 716 (2015 г.) эпидемически значимых больных, у которых было установлено бактериовыделение возбудителя. Доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных возросла с 39,8% (95%-ный ДИ 37,6 ÷ 41,9) в 2006 г. до 53,4% (95%-ный ДИ 49,8 ÷ 56,0) в 2015 г. (рис. 1).

В 2015 г. заболеваемость туберкулезом в Омской области находилась на уровне 68,2 на 100 тыс. населения, что на 30,0% ниже среднеголетнего

показателя заболеваемости (88,1 на 100 тыс. населения). На долю туберкулеза органов дыхания приходилось 96,0% случаев заболевания ($n = 1\,287$). Сохраняется выраженная тенденция к снижению доли запущенных случаев туберкулеза среди впервые выявленных больных – с 6,8% в 2006 г. до 1,4% в 2015 г. Среди впервые выявленных случаев туберкулеза органов дыхания на 20% снизилась доля деструктивных форм заболевания, сопровождающихся распадом легочной ткани.

Распространенность случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза на территории Омской области сократилась в 3 раза – с 53,2 (95%-ный ДИ 51,1 ÷ 55,3) до 16,8 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 15,1 ÷ 16,5).

Вместе с тем в Омской области наблюдаются негативные тенденции, связанные с ростом заболеваемости и распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, а также случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (рис. 2).

Показатель распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, возрос с 1,4 до 21,2 на 100 тыс. населения, контингент больных

Таблица 1. Динамика основных эпидемиологических показателей, характеризующих эпидемический процесс туберкулезной инфекции

Table 1. Changes in the main epidemiological rates characterizing epidemics of tuberculous infection

Показатель (на 100 тыс. населения, 95%-ный доверительный интервал)	2006 г.	2008 г.	2011 г.	2013 г.	2015 г.
Заболеваемость населения туберкулезом	98,5 94,2 ÷ 102,8	103,6 99,1 ÷ 108,0	80,5 76,5 ÷ 84,2	74,6 70,8 ÷ 78,4	68,2 64,6 ÷ 71,8
Распространенность туберкулеза	343,3 335,3 ÷ 351,3	317,9 310,2 ÷ 325,6	274,7 267,0 ÷ 282,4	206,7 205,4 ÷ 207,9	175,5 169,7 ÷ 181,3
Смертность населения от туберкулеза	24,7 22,6 ÷ 26,8	22,6 20,6 ÷ 24,6	18,8 16,9 ÷ 20,7	14,9 13,2 ÷ 16,6	13,0 11,5 ÷ 14,5
Заболеваемость туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией	0,3 0,1 ÷ 0,5	1,0 0,6 ÷ 1,4	2,7 1,98 ÷ 3,42	5,4 4,4 ÷ 6,4	12,7 11,1 ÷ 14,2

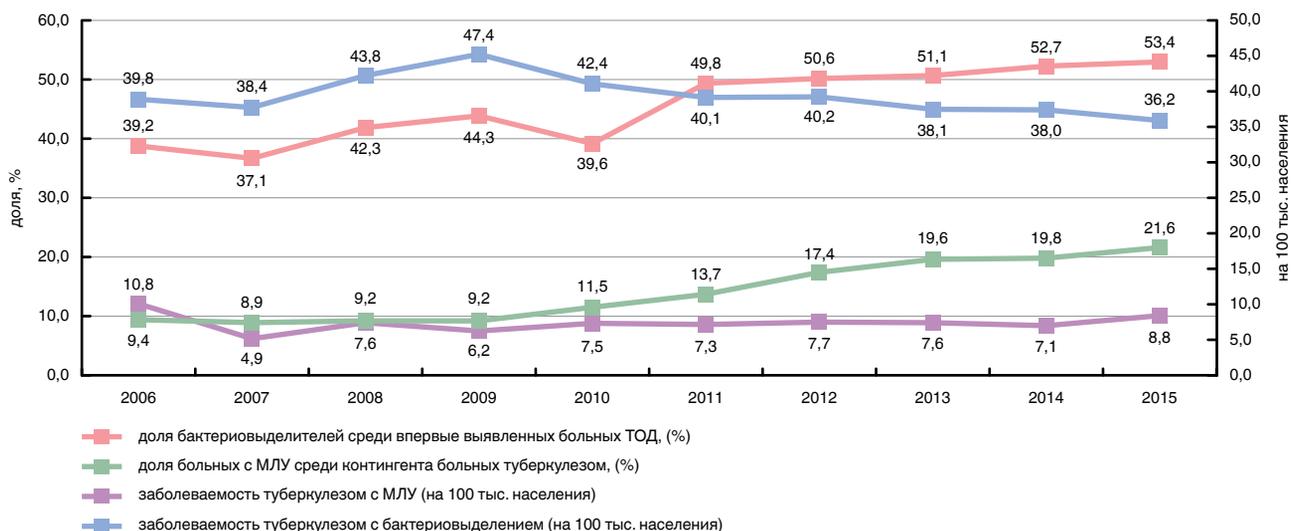


Рис. 1. Динамика заболеваемости населения туберкулезом с бактериовыделением и множественной лекарственной устойчивостью (Омская область, 2006-2015 гг.)

Fig. 1. Changes in the incidence of tuberculosis with bacillary excretion and multiple drug resistance (Omsk Region, 2006-2015)



Рис. 2. Динамика заболеваемости и распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, 2006-2015 гг., Омская область (на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Changes in HIV-associated tuberculosis incidence and prevalence, 2006-2015, Omsk Region (per 100,000 population)

туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составил на начало 2016 г. 420 случаев.

Распространенность случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составила 37,9 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 35,4 ÷ 40,4), в динамике распространенности темп прироста составил 1,4%. Доля туберкулеза органов дыхания среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом, обследованных на множественную лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза методом посева, составила в 2015 г. 31,2% ($n = 174$), что в 2 раза выше показателя 2009 г. (15,5%, $n = 125$).

Хотя заболеваемость населения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на протяжении изучаемого периода была стабильна – 7,4 на 100 тыс. населения (95%-ный ДИ 6,3 ÷ 8,7), в контингенте больных туберкулезом доля бактериовыделителей штаммов микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возросла практически в 2 раза – с 10,8 до 21,6%.

У 48,0% впервые выявленных в 2015 г. больных туберкулезом, обследованных на чувствительность к противотуберкулезным препаратам, выявлена устойчивость к препаратам первой и второй линий в различной комбинации. В структуре лекарственной устойчивости монорезистентность составляла 15,6% (преимущественно к изониазиду и стрептомицину), полирезистентность – 20,4%, множественная лекарственная устойчивость – 57,0%, широкая лекарственная устойчивость – 7,0%.

Следует отметить наличие тенденции к увеличению доли впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, за последние 5 лет этот показатель среди больных с установленной лекарственной устойчивостью возрос с 2,5 до 7,0%. Заболеваемость населения туберкулезом с широкой ле-

карственной устойчивостью в период с 2011-2015 гг. увеличилась с 0,4 ($n = 9$) до 1,5 на 100 тыс. населения ($n = 29$). Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью на начало 2016 г. составляла 8,9 на 100 тыс. населения Омской области ($n = 177$).

В исследуемую выборку включены жители Омской области: мужчины – 83,1% ($n = 64$), средний возраст – 36,1 года, женщины – 16,9% ($n = 13$), средний возраст – 36,4 года. В г. Омске проживали 34 (44,1%) пациента, в муниципальных районах области – 43 пациента. Коинфицирование ВИЧ выявлено у 24 (31,1%) больных туберкулезом. Клинические формы представлены преимущественно инфильтративным (65,0%), фиброзно-кавернозным (16,8%) и диссеминированным (15,5%) туберкулезом.

В исследуемой выборке изолятов наблюдали устойчивость не только к изониазиду и рифампицину, но и в различном сочетании к другим противотуберкулезным препаратам (табл. 2).

Таблица 2. Спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам исследуемых изолятов *M. tuberculosis*

Table 2. Drug resistance profile of the tested isolates of *M. tuberculosis*

Препарат	Количество штаммов	Доля, %
Всего МЛУ-штаммы	77	100,0
Стрептомицин	66	85,7
Этионамид	30	38,9
Офлоксацин	21	27,2
Этамбутол	13	16,8
Канамицин	12	15,5
Капреомицин	9	11,6
ПАСК	8	0,3
Циклосерин	2	2,6

Проанализировали частоту мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. Мутации в гене *katG* в кодоне 315 (замена Ser→Thr) выявлены у 72 (93,5%) изолятов, в гене *rpoB* в кодоне 531 (замена Ser→Leu) – у 70 (90,9%) штаммов.

При VNTR-типировании 77 образцов ДНК *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью было идентифицировано 27 генетических типов. По результатам типирования 59 изолятов входили в состав кластеров различного размера (с коэффициентом различия < 0,1), остальные 18 изолятов *M. tuberculosis* имели уникальный для данной выборки аллельный профиль. На основе результатов VNTR-типирования построена дендрограмма кластеризации изолятов *M. tuberculosis* (рис. 3).

Анализ аллельного полиморфизма каждого из изученных локусов MIRU-VNTR показал разную степень их вариабельности по числу tandemных повторов. Количество выявленных аллелей для каждого из локусов варьировало от 1 до 9.

Генетическому семейству Beijing в исследованной выборке лекарственно-устойчивых штаммов принадлежали 59 (76,6%) изолятов, 50 из них входили в состав 5 кластеров, включающих от 2 до 23 изолятов.

Самый многочисленный кластер из 23 изолятов семейства Beijing имел аллельный профиль по используемым VNTR-локусам 233325193533424. В данный кластер вошли 2 изолята, которые характеризовались широкой лекарственной устойчивостью.

Среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью выявлены штаммы других генетических семейств. Генетическое семейство LAM (Latin American Mediterranean) в данной выборке было представлено двумя штаммами (2,6%), один из которых входил в состав небольшого кластера с генетическим профилем 134325173224222. Некластеризующийся изолят генетического семейства LAM имел аллельный профиль 134325173225222.

В минорном количестве обнаружены штаммы семейства S (VNTR-профиль 233225153324424), семейства Haarlem (VNTR-профиль – 235323163323323), семейства UgandaI (VNTR-профиль – 233225133223425).

Для 24 изолятов принадлежность к конкретному генетическому семейству не установлена. У неклассифицируемых изолятов выявлено 16 VNTR-профилей. Неклассифицируемая группа из 13 изолятов представлена четырьмя кластерами, включающими от 2 до 5 изолятов. Один из кластеризующихся изолятов имел широкую лекарственную устойчивость, причем ко всем 10 исследуемым препаратам (VNTR-профиль – 231325193533424).

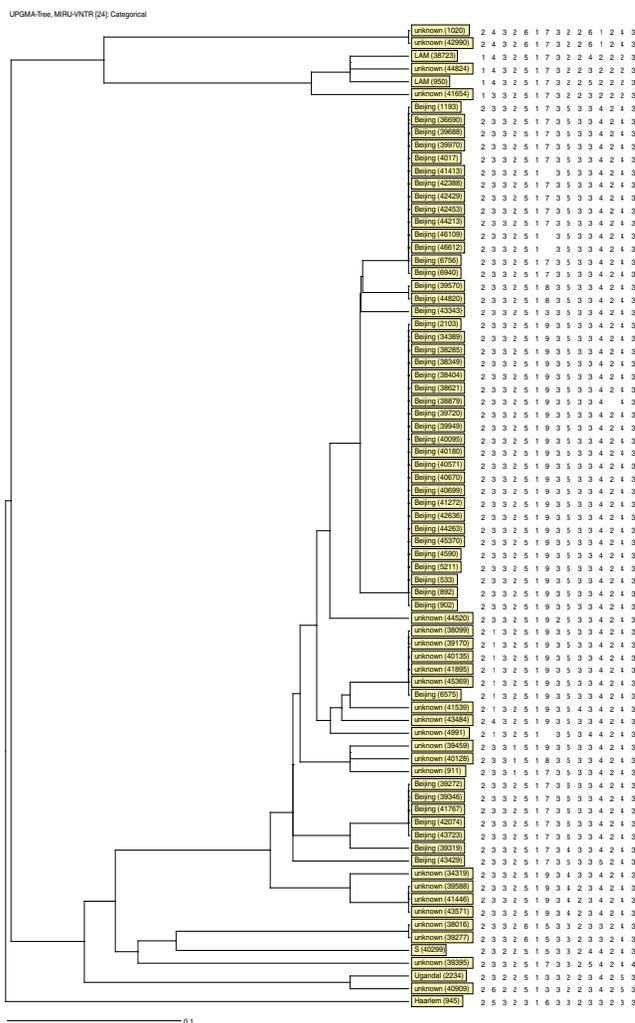


Рис. 3. Дендрограмма кластеризации 77 изолятов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, Омская область (<http://miru-vntrplus.org>)

Fig. 3. Tree diagram of clusters of 77 *M. tuberculosis* isolates with multiple drug resistance, Omsk Region (<http://miru-vntrplus.org>)

Заключение

Впервые проведенное на территории Омской области исследование по определению генотипов *M. tuberculosis*, основанное на MIRU-VNTR-типировании, позволило выявить циркуляцию лекарственно-устойчивых штаммов различных генетических семейств. Популяция возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью генетически гетерогенна и представлена штаммами таких генетических семейств, как Beijing, LAM, S, Haarlem, Uganda.

Среди МЛУ-штаммов выявлено преобладание изолятов семейства Beijing (76,6%).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Дымова М. А., Альховик О. И., Чередниченко А. Г., Храпов Е. А., Петренко Т. И., Филипенко М. Л. Генотипирование изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся широкой лекарственной устойчивостью // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – С. 110-117.
2. Концевая И. С., Макурина О. Н., Балабанова Я. М. Изучение устойчивости к противотуберкулезным препаратам у *Mycobacterium tuberculosis* в Самарской области // В мире научных открытий. – 2010. – № 4. – С. 51-52.
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. Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вязовая А. А. и др. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 33-36.
5. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Ситникова С. В., Иванова О. Г. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-109.
6. Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Вязовая А. А., Лялина Л. В., Шульгина М. В., Мясникова Е. Б. и др. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом // Мед. альянс. – 2014. – № 1. – С. 75-78.
7. Пасечник О. А., Стасенко В. Л., Блох А. И. Эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции в регионах Сибири с различной распространенностью ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 5 (84). – С. 31-35.
8. Умпелева Т. В. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Уральском федеральном округе Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2014 г.
9. Dymova M. A., Cherednichenko A. G., Alkhovik O. I., Petrenko T. I., Filipenko M. L. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Siberia // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 598.
10. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Population in Northwestern Russia: An Update from Russian-EU/Latvian Border Region. PLoS ONE 7(7): e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
11. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S. A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting // Clin. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 61, № 5: 758-66. DOI: 10.1093/CID / civ365.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4498-4510.
13. Van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T., Dale J. W., Eisenach K. D., Gicquel B., Herman P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. M. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 406-409.
1. Dymova M.A., Alkhovik O.I., Cherednichenko A.G., Khrapov E.A., Petrenko T.I., Filipenko M.L. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with extensive drug resistance. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya, Klinicheskaya Meditsina*, 2013, vol. 11, pp. 110-117. (In Russ.)
2. Kontsevaya I.S., Makurina O.N., Balabanova Ya.M. Study of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in Samara Region. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*, 2010, no. 4, pp. 51-52. (In Russ.)
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. Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. et al. Gene identification of epidemiologically and clinically significant variant of *M. tuberculosis* Beijing B0/W148. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 33-36. (In Russ.)
5. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Sitnikova S.V., Ivanova O.G. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-109. (In Russ.)
6. Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Lyalina L.V., Shulgina M.V., Myasnikova E.B. et al. Molecular genetic studies of *M. tuberculosis* within tuberculosis epidemiological surveillance. *Med. Alyans*, 2014, no. 1, pp. 75-78. (In Russ.)
7. Pasechnik O.A., Stasenko V.L., Blokh A.I. Epidemiological manifestations of tuberculous infection in the Siberian regions with various prevalence of HIV infection. *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2015, vol. 14, no. 5 (84), pp. 31-35. (In Russ.)
8. Umpeleva T.V. *Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika klinicheskikh izolyatov Mycobacterium tuberculosis, vydelenykh ot bolnykh tuberkulezom v Uralskom federalnom okruge Rossiyskoy Federatsii: Diss. kand. med. nauk.* [Molecular genetic characteristics of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in tuberculosis patients in the Ural Federal District of the Russian Federation. Cand. Diss.]. Yekaterinburg, 2014.
9. Dymova M.A., Cherednichenko A.G., Alkhovik O.I., Petrenko T.I., Filipenko M.L. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Siberia. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 2, pp. 598.
10. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Population in Northwestern Russia: An Update from Russian-EU/Latvian Border Region. PLoS ONE 7(7): e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
11. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., Vinhas S.A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a high-incidence urban setting. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, no. 5, 758-66. DOI: 10.1093 / CID / civ365.
12. Supply P., Allix C., Lesjean S et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498-4510.
13. Van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T., Dale J.W., Eisenach K.D., Gicquel B., Herman P., Martin C., McAdam R., Shinnick T.M. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, pp. 406-409.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
644050, г. Омск, ул. Мира, д. 9.
Тел.: 8 (3812) 65-06-54.

Пасечник Оксана Александровна

кандидат медицинских наук,
старший преподаватель кафедры эпидемиологии.
E-mail: opasechnik@mail.ru

Стасенко Владимир Леонидович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эпидемиологии.
E-mail: vlstasenko@yandex.ru

Дымова Майя Александровна

Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН,
кандидат биологических наук, младший научный
сотрудник лаборатории фармакогеномики.
630090, г. Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, д. 8.
Тел.: 8 (3833) 63-51-71.
E-mail: maya.a.rot@gmail.com

КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер»,
644058, г. Омск, ул. Целинная, д. 2.

Татаринцева Марина Петровна

главный врач.
Тел.: 8 (3812) 42-44-86.
E-mail: buzoo_kptd@mail.ru

Колесникова Любовь Павловна

заведующая бактериологической лабораторией.
Тел.: 8 (3812) 42-13-11.
E-mail: pahotinaluba@yandex.ru

Ляпина Елена Сергеевна

врач-бактериолог.
Тел.: 8 (3812) 42-13-11.
E-mail: elena.lypina@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Omsk State Medical University,
9, Mira St.,
Omsk, 644050
Phone: +7 (3812) 65-06-54.

Oksana A. Pasechnik

Candidate of Medical Sciences,
Senior Teacher at Epidemiology Department.
E-mail: opasechnik@mail.ru

Vladimir L. Stasenko

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Epidemiology Department.
E-mail: vlstasenko@yandex.ru

Maya A. Dumova

Chemical Biology and Fundamental Medicine Institute,
Siberian Department of Russian Academy of Sciences,
Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher
of Pharmacogenomics Laboratory.
8, Akad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, 630090
Phone: +7 (3833) 63-51-71.
E-mail: maya.a.rot@gmail.com

Clinical TB Dispensary,
2, Tselinnaya St., Omsk, 644058

Marina P. Tatarintseva

Chief Doctor.
Phone: +7 (3812) 42-44-86.
E-mail: buzoo_kptd@mail.ru

Lyubov P. Kolesnikova

Head of Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (3812) 42-13-11.
E-mail: pahotinaluba@yandex.ru

Elena S. Lyapina

Bacteriologist.
Phone: +7 (3812) 42-13-11.
E-mail: elena.lypina@mail.ru

Поступила 08.09.2016

Submitted as of 08.09.2016