



## Место эндемичного для республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования

В. В. СИНЬКОВ<sup>1</sup>, Г. И. АЛЕКСЕЕВА<sup>2</sup>, С. Н. ЖДАНОВА<sup>1</sup>, М. К. ВИНОКУРОВА<sup>2</sup>, Е. С. ПРОКОПЬЕВ<sup>2</sup>,  
О. Б. ОГАРКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

<sup>2</sup> ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», г. Якутск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить устойчивость циркуляции генотипа S и S-подобных штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) на территории Республики Саха (Якутия) за 12-летний период и провести их филогенетическую идентификацию относительно Евро-Американской сублинии L4.4.

**Материалы и методы.** В период с 2009 по 2022 гг. молекулярно-генетическими методами исследовано 513 штаммов МБТ от больных туберкулезом легких. Обнаружено 92 изолята, принадлежащих генотипу S или имевшему S-подобный генетический профиль. Проведено полногеномное секвенирование пяти штаммов генотипа S, циркулировавших на территории РС (Я) в 2020–2022 гг. Выполнен глобальный филогенетический анализ и определены эволюционные взаимоотношения полученных геномов, разработан ПЦР-РВ тест для экспресс-выявления штаммов генотипа S.

**Результаты.** Наблюдается устойчивая циркуляция МБТ S и S-подобных генотипов на территории РС (Я), принадлежащих Евро-Американской сублинии L4.4, подтип L4.4.1.1. Эволюционная модель подтвердила ранее высказанную нами гипотезу о том, что распространение генотипа S среди коренного населения Якутии связано с массовыми контактами с русскими переселенцами, начиная с 17 века.

**Заключение.** Распространение штаммов МБТ Евро-Американской сублинии L4.4, подтип L4.4.1.1 среди коренного населения Новой Зеландии, Канады и Якутии в 17–19 веках имеет большое сходство.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, генотип S, филогеография генетической линии L4.4., Якутия.

**Для цитирования:** Синьков В.В., Алексеева Г. И., Жданова С. Н., Винокурова М. К., Прокопьев Е.С., Огарков О. Б. Место эндемичного для республики Саха (Якутия) генотипа S возбудителя туберкулеза в глобальной филогении по результатам полногеномного секвенирования // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 14–19. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19>

## The Place of S Genotype of Mycobacterium Tuberculosis Which is Endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the Global Phylogeny according to Results of Whole-Genome Sequencing

V.V. SINKOV<sup>1</sup>, G.I. ALEKSEEVA<sup>2</sup>, S.N. ZHDANOVA<sup>1</sup>, M.K. VINOKUROVA<sup>2</sup>, E.S. PROKOPIEV<sup>2</sup>, O.B. OGARKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Scientific Practical Phthisiology Center Named after E.N. Andreev, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess the stability of circulation of S genotype and S-like strains of *M. tuberculosis* (MTB) in the Republic of Sakha (Yakutia) over a 12-year period and perform their phylogenetic identification relative to the L4.4 Euro-American subline.

**Subjects and Methods.** Between 2009 and 2022, 513 MTB strains isolated from pulmonary tuberculosis patients were studied using molecular genetic methods. 92 isolates belonging to S genotype or having an S-like genetic profile were found. Whole-genome sequencing of five strains of S genotype that circulated in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2020–2022 was carried out. A global phylogenetic analysis was performed and evolutionary relationship of the obtained genomes was determined, a RT-PCR test was developed for the rapid detection of S genotype strains.

**Results.** In the territory of the Republic of Sakha (Yakutia), there is a stable circulation of S and S-like MTB genotypes belonging to the L4.4 Euro-American subline, the L4.4.1.1 subtype. The evolutionary model has confirmed the previously stated hypothesis that the spread of the S genotype among the indigenous population of Yakutia is associated with mass exposure to the Russian settlers which started from the beginning of the 17th century.

**Conclusion.** Spread of MTB strains of the L4.4 Euro-American subline, L4.4.1.1 subtype, among the indigenous populations of New Zealand, Canada and Yakutia in the 17th–19th centuries is very similar.

**Key words:** *M. tuberculosis*, S genotype, phylogeography of the L4.4 genetic line, Yakutia.

**For citation:** Sinkov V.V., Alekseeva G.I., Zhdanova S.N., Vinokurova M.K., Prokopiev E.S., Ogarkov O.B. The place of S genotype of Mycobacterium Tuberculosis which is endemic to the Republic of Sakha (Yakutia), in the global phylogeny according to results of whole-genome sequencing. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 14–19 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-14-19>

Для корреспонденции:  
Синьков Вячеслав Владимирович  
E-mail: vsinkov@yandex.ru

Correspondence:  
Vyacheslav V. Sinkov  
Email: vsinkov@yandex.ru

Введение

Несмотря на значительное снижение заболеваемости туберкулезом по стране и в Республике Саха (Якутия), туберкулез по-прежнему остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в регионах Крайнего Севера. Проведенное нами ранее исследование генетического разнообразия возбудителя на территории региона [4] свидетельствует, что вторым по распространенности после эпидемического генотипа Beijing [6, 7] является эндемичный для РС (Я) генотип S. Вместе с эпидемическими субтипами генотипа Beijing генотип S является наиболее важным фактором распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [1, 2]. Генотип S и S-подобные генотипы входят в состав наиболее распространенной в мире Евро-Американской генетической линии *M. tuberculosis* – L4 [16]. Представители L4 широко представлены на всех обитаемых континентах, а сама генетическая линия состоит из 10 отдельных сублиний [19]. Сублинии L4.4 [16] широко распространены в некоторых частях Азии и Африки, в Новой Зеландии и в Канаде. Существует достаточно четкое разделение сублиний L4.4 на генотипы L4.4.1 и L4.4.2. Если циркуляция генотипов L4.4.2. однозначно ограничена Восточной Азией, то генотип L4.4.1 географически представлен гораздо шире – от Южной Африки и Новой Зеландии до Канады и Нидерландов [16]. Интересно, что в подавляющем большинстве случаев *M. tuberculosis* (МБТ) генотипа S из Канады и Новой Зеландии циркулируют среди коренного населения и относятся к сублинии L4.4.1.1.

Цель исследования

Оценить устойчивость циркуляции генотипа S и S-подобных *M. tuberculosis* на территории Республики Саха (Якутия) за 12-летний период и провести их филогенетическую идентификацию относительно Евро-Американской сублинии L4.4.

Материалы и методы

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В анализ включена выборка из 513 эпидемически не связанных культур МБТ. Критерии включения в выборку исследования образцов культур, полученных от больных с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких, описаны ранее [5]. В анализ включены собранные случайным образом изоляты МБТ от па-

циентов, проходивших стационарный курс лечения в ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» в 2009–2011, 2014 и 2022 гг. В выборку вошли преимущественно впервые выявленные случаи туберкулеза легких. Изолятов, выделенных от лиц якутской национальности, было 260 образцов, от иных национальностей – 253. Большинство образцов (347) были выделены от мужчин. Средний возраст больных на момент забора материала составил 38,9 лет.

Экстракцию ДНК МБТ проводили из убитых культур, как описано ранее [3]. MIRU-VNTR генотипирование проводили по протоколу сайта MIRUVNTRplus [15]. Генотипы семейства S дополнительно верифицировались по однонуклеотидному полиморфизму, описанному Homolka S. et al. [10] в гене *Rv0557* (позиция 648992) с помощью специально разработанного ПЦР теста в реальном времени (ПЦР-РВ) с TaqMap зондами (табл.1). Преобладание флуоресценции по FAM каналу свидетельствовало о наличии генотипа S, флуоресценция по каналу R6G свидетельствовала об ином генотипе возбудителя туберкулеза.

Таблица 1. Структуры праймеров и TaqMap зондов для ПЦР-РВ, разработанные для индикации мутаций в позиции 648992 гена *Rv0557*

Table 1. Structures of primers and TaqMap probes for RT-PCR designed to indicate mutations at position 648992 of the *Rv0557* gene

Название	Последовательность 5'-3'	Позиция в геноме H37Rv	Темпе- ратура отжига
S557F	GCATTCCGATGACAGCACG	648939-648957	60° C
S557R	GATTCATTGTGCGCTGTGGA	649016-649035	
S557C	R6G- GGTTCGCGCACTTGCATCG (C-LNA)CT –BHQ1	648972-648993	
S557G	FAM- GGTTCGCGCACTTGCATCG (G-LNA)CT –BHQ1		

В табл. 1. приведены разработанные структуры праймеров и зондов. ПЦР-РВ с праймерами (ЗАО Евроген) и TaqMap зондами (ООО Синтол) проводили в течение 45 циклов с реактивами AmpliTaq Gold 360 Master Mix (Applied Biosystems) в присутствии 1х раствора энхансера из того же набора на амплификаторе CFX-96 (Biorad). Режим амплификации 95° – 10 мин, активация полимеразы; 95° – 15 сек; 60° – 15 сек; 72° – 15 сек.

Полногеномное секвенирование 5 культур генотипа S выполнено на базе ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ на генетическом анализаторе NextSeq 550 (Illumina).

Геномы *M.tuberculosis*, использованные для филогенетического анализа, получены из списка гено-

Таблица 2. Структуры праймеров и TaqMap зондов для ПЦР-РВ, разработанные для индикации мутаций в позиции 648992 гена *Rv0557*

Table 2. Detection of the S genotype in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia) in different years

Год выделения изолята	Количество исследованных изолятов	Генотип S (абс. / %)	$\chi^2$ ( $p < 0,05$ )
2022	100	23 / 23,0	NS*
2009–2014	413	69 / 16,7	

Примечание: NS\* - различия статистически незначимы.  
Note: NS\* - differences are statistically insignificant.

мов сублинии L4.4 [16]. Короткие прочтения были сопоставлены с эталонным геномом *M.tuberculosis* H37Rv (NC\_000962) [11] с использованием программы Burrows-Wheeler Aligner [12]. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) выполняли с помощью программы SAMtools [13]. Файлы формата vcf аннотированы программой BSATool [18]. Филогенетическая реконструкция произведена программой IQ-TREE 2 [14] с использованием 115 геномов сублиний L4.4.1.1, L4.4.1.2 и L4.4.2. из разных стран, взятых из работы Mulholland C.V. et al. [16]. Устойчивость филогенетического древа проверяли бутстрэп (bootstrap) анализом с 1000 итераций. Значимым уровнем bootstrap считали порог в 70% [9]. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты

Среди 513 изолятов МБТ от больных туберкулезом легких обнаружено 92, принадлежащих генотипу S или имевшему S-подобный профиль при MIRU-VNTR генотипировании по 24 локусам. Все 92 культуры при ПЦР-РВ были проверены на наличие варианта 648992G в гене *Rv0557* [10]. Во всех случаях искомым вариант SNP был обнаружен. Таким образом, был сформирован массив данных из 92 S или S-подобных МБТ, циркулировавших на территории Якутии в 2009–2022 гг. Как видно из табл. 2, наблюдаются определенные различия в количестве выделяемых изолятов, относящихся к S или S-подобному генотипам, однако эти различия незначимы в рамках данной выборки. По всей видимости, МБТ S и S-подобных генотипов постоянно присутствуют у населения РС(Я) в количестве около 20% от общего количества изолятов.

На филогенетическом древе (рис. 1) представлены 5 геномов из Якутии, под номерами 615, 743, 581, 583, 596 генотипа S и 115 референсных геномов, принадлежащим трем сублиниям: L4.4.1.1; L4.4.1.2; L4.4.2. Темными полями выделены группа из 5 якутских геномов и геномы из Канады и Новой Зеландии, относящиеся к сублинии L4.4.1.1 с делецией DS6 (Quebec) [17]. Большинство внутренних и внешних узлов древа имеет дихотомическое ветвление, что соответствует уровню bootstrap поддержки в диапазоне 70–100% [9, 14]. Биоинформационный анализ геномов из Якутии также обнаружил наличие маркерной делеции DS6 (Quebec) [17]. Два российских генома,

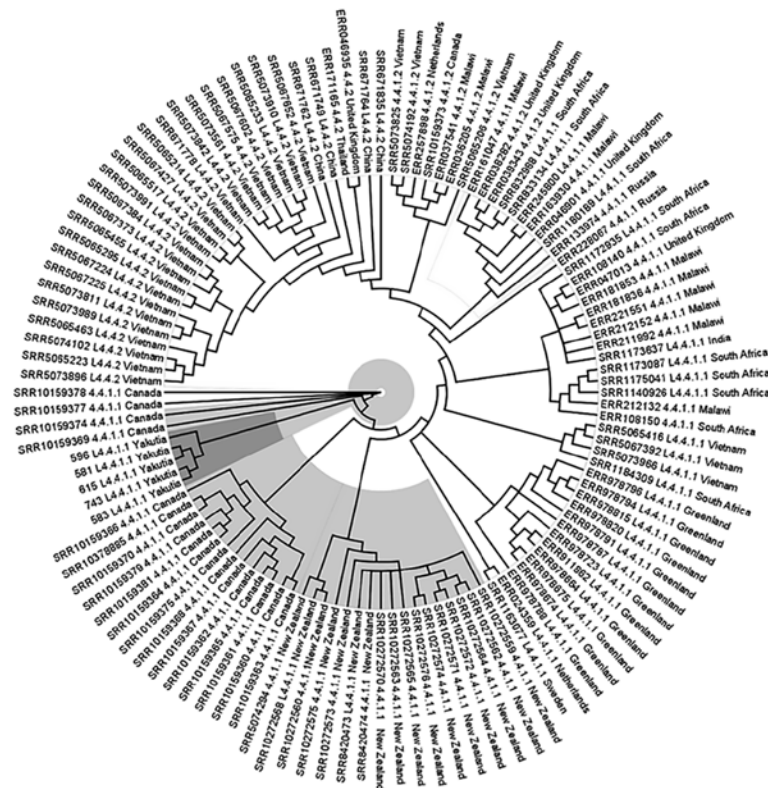


Рис. 1. Филогенетическое ML-древо МБТ из Республики Саха (Якутии), по данным полногеномного секвенирования. Темными полями выделена группа 5 геномов из Якутии и OTU геномов из Канады и Новой Зеландии сублинии L4.4.1.1, являющихся носителем делеции DS6 (Quebec) [17]. Большинство внутренних и внешних узлов древа имеет дихотомическое ветвление, что соответствует уровню bootstrap поддержки в диапазоне 70–100% [9, 14]

Fig. 1 Phylogenetic ML tree of *M. tuberculosis* from the Republic of Sakha (Yakutia), according to whole-genome sequencing data. Dark fields highlight a group of 5 genomes from Yakutia and OTU genomes from Canada and New Zealand of the L4.4.1.1 subline which are carriers of the DS6 deletion (Quebec) [17]. Most of the internal and external nodes of the tree have dichotomous branching which corresponds to the bootstrap support level in the range of 70–100% [9, 14]



выделенные на европейской части страны и взятые из международных баз данных, также принадлежали к сублинии L 4.4.1.1, однако их OUT (operational taxonomic units) устойчиво кластеризовались в кусте с южноафриканскими и британскими геномами.

Полученные результаты согласуются с палеонтологическими исследованиями, проведенными на территории Республики Саха (Якутия) [8], это исследование однозначно показало наличие молекулярного маркера европейских генотипов PGG2-SCG-5 и отсутствие в ископаемых костных остатках следов ДНК *M. bovis* или молекулярных маркеров азиатских групп МБТ.

### Заключение

Проведенное исследование однозначно подтверждает устойчивую циркуляцию МБТ S и S-подобных генотипов на территории РС(Я) в количестве около 20% от общего количества изолятов. Не вызывает сомнений общее клональное проис-

хождение МБТ из Якутии и родственных геномов из Новой Зеландии и Канады внутри ветви L4.4.1.1 (рис.1). Как и в предыдущем исследовании [4], по результатам филогенетической реконструкции эволюционных событий нами не обнаружено следов возможной передачи МБТ генотипа S между коренным населением Якутии и Канады в предыдущие 3 века. Это тем более удивительно, что с учетом миграции на той и другой территориях в эти времена их разделял только Берингов пролив. Другими словами, проведенное исследование расширяет наше представление о глобальном распространении МБТ Евро-Американской группы в 17–20 веках. Основной причиной распространения этих МБТ были миграционные процессы жителей европейских стран. По всей видимости, этнические особенности коренного населения Якутии, Новой Зеландии и Канады могут являться фактором положительной селекции в вопросах распространения возбудителя туберкулеза Евро-Американской сублинии L4.4. на северных территориях.

Работа выполнена в рамках НОЦ «СЕВЕР: ТЕРРИТОРИЯ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ» и НИР № 0416-2021-003.  
This research was carried out within the framework of the Research Center of NORTH: TERRITORY OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT and R&D No. 0416-2021-003.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Савилов Е. Д. Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза легких с генотипом S *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 54–55.
2. Евдокимова Н. Е., Винокурова М. К., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Савилов Е. Д. Результаты лечения новых случаев туберкулеза легких в зависимости от основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 41–47.
3. Жданова С. Н., Алексеева Г. И., Огарков О. Б., Кравченко А. Ф., Зоркальцева Е. Ю., Винокурова М. К., Савилов Е. Д. Сравнительный анализ генотипов *Mycobacterium tuberculosis* в республике Саха (Якутия) и Иркутской области // Якутский медицинский журнал. – 2013. – № 1 (41). – С. 68–71.
4. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Алексеева Г. И., Винокурова М. К., Синьков В. В., Астафьев В. А., Савилов Е. Д., Кравченко А. Ф. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из Республики Саха (Якутия), Россия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 43–48.
5. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Лац А. А., Зарбуев А. Н., Бадлеева М. В., Унтанова Л. С., Савилов Е. Д. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории республики Бурятия // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2014. – № 2. – С. 12.
6. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Реконструкция эпидемической истории «пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполитипирования // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 25–29.
7. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения «пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в XX веке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 6 (55). – С. 23–28.

### REFERENCES

1. Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Savilov E.D. Clinical and bacteriological characteristics of pulmonary tuberculosis with genotype S of *Mycobacterium tuberculosis* in Sakha Republic (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 54-55. (In Russ.)
2. Evdokimova N.E., Vinokurova M.K., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Treatment outcomes in new pulmonary tuberculosis cases depending on the main genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Sakha (Yakutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 1, pp. 41-47. (In Russ.)
3. Zhdanova S.N., Alekseeva G.I., Ogarkov O.B., Kravchenko A.F., Zorkaltseva E.Yu., Vinokurova M.K., Savilov E.D. The comparative analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the Sakha Republic (Yukutia) and Irkutsk Region. *Yakutsky Meditsinsky Journal*, 2013, no. 1 (41), pp. 68-71. (In Russ.)
4. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Alekseeva G.I., Vinokurova M.K., Sinkov V.V., Astafiev V.A., Savilov E.D., Kravchenko A.F. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Republic of Sakha (Yakutia), Russia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 43-48. (In Russ.)
5. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Lats A.A., Zarbuev A.N., Badleeva M.V., Untanova L.S., Savilov E.D. Identification of ubiquitous and endemic genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in the Republic of Buryatia. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2014, no. 2, pp. 12- (In Russ.)
6. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Reconstruction of epidemic history of Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and countries of the former Soviet Union basing on spoligotyping results. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2011, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)
7. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Epidemiology of tuberculosis in Russia: epidemiological and historical evidences of transmission of Beijing genotype of *M. tuberculosis* in the XXth cent. *Epidemiologiya i Vaktsionoprofilaktika*, 2010, no. 6 (55), pp. 23-28. (In Russ.)

8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Gérard A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A.N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th–19th century // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №2. – P. e89877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877>
9. David M. Hillis, James J. Bull. An Empirical Test of Bootstrapping as a Method for Assessing Confidence in Phylogenetic Analysis // *Systematic Biology*. – 1993. – Vol. 42, № 2. – P. 182–192. <https://doi.org/10.1093/sysbio/42.2.182>
10. Homolka S., Projahn M., Feuerriegel S., Ubben T., Diel R., Nübel U., Niemann S. High resolution discrimination of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex strains based on single nucleotide polymorphisms // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. e39855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039855>
11. Lew J. M., Kapopoulou A., Jones L. M., Cole S. T. TubercuList-10 years after // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.09.008>
12. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform // *Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 25, № 14. – P. 1754–1760. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>
13. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools // *Bioinformatics*. – 2009. – Vol. 25, № 16. – P. 2078–2079. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
14. Minh B. Q., Schmidt H. A., Chernomor O., Schrempf D., Woodhams M. D., Haeseler A. von, Lanfear R. IQ-TREE 2 New models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era // *Molecular Biology and Evolution* – 2020. – Vol. 37. – P. 1530–1534. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>
15. MIRU. URL: <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfo.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70>
16. Mulholland C. V., Shockey A. C., Aung H. L., Cursons R. T., O'Toole R. F., Gautam S. S., Brites D., Gagneux S., Roberts S. A., Karalus N., Cook G. M., Pepperell C. S., Arcus V. L. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* Driven by Historical European Trade in the South Pacific // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2778. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02778>
17. Pepperell C. S., Granka J. M., Alexander D. C., Behr M. A., Chui L., Gordon J., Guthrie J. L., Jamieson F. B., Langlois-Klassen D., Long R., Nguyen D., Wobeser W., Feldman M. W. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 16. – P. 6526–31. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016708108>
18. SNP BSA Tool [https://zenodo.org/record/3352204#.Y\\_XkC3ZByUk](https://zenodo.org/record/3352204#.Y_XkC3ZByUk)
19. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M., et al. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. *Nat. Genet.* – 2016. – Vol. 48, № 12. – P. 1535–1543. <https://doi.org/10.1038/ng.3704>
8. Dabernat H., Thèves C., Bouakaze C., Nikolaeva D., Keyser C., Mokrousov I., Gérard A., Duchesne S., Gérard P., Alexeev A.N., Crubézy E., Ludes B. Tuberculosis epidemiology and selection in an autochthonous Siberian population from the 16th–19th century. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e89877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089877>
9. David M. Hillis, James J. Bull. An empirical test of bootstrapping as a method for assessing confidence in phylogenetic analysis. *Systematic Biology*, 1993, vol. 42, no. 2, pp. 182–192. <https://doi.org/10.1093/sysbio/42.2.182>
10. Homolka S., Projahn M., Feuerriegel S., Ubben T., Diel R., Nübel U., Niemann S. High resolution discrimination of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex strains based on single nucleotide polymorphisms. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e39855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039855>
11. Lew J.M., Kapopoulou A., Jones L.M., Cole S.T. TubercuList-10 years after. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, no. 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.09.008>
12. Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*, 2009a, vol. 25, no. 14, pp. 1754–1760. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>
13. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*, 2009b, vol. 25, no. 16, pp. 2078–2079. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp352>
14. Minh B.Q., Schmidt H.A., Chernomor O., Schrempf D., Woodhams M.D., Haeseler A. von Lanfear R. IQ-TREE 2 New models and efficient methods for phylogenetic inference in the genomic era. *Mol. Biol. Evol.*, 2020, vol. 37, pp. 1530–1534. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>
15. MIRU. Available: <http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfo.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118FDD70>
16. Mulholland C.V., Shockey A.C., Aung H.L., Cursons R.T., O'Toole R.F., Gautam S.S., Brites D., Gagneux S., Roberts S.A., Karalus N., Cook G.M., Pepperell C.S., Arcus V.L. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* driven by historical European trade in the South Pacific. *Front. Microbiol.*, 2019, vol. 10, pp. 2778. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02778>
17. Pepperell C.S., Granka J.M., Alexander D.C., Behr M.A., Chui L., Gordon J., Guthrie J.L., Jamieson F.B., Langlois-Klassen D., Long R., Nguyen D., Wobeser W., Feldman M.W. Dispersal of *Mycobacterium tuberculosis* via the Canadian fur trade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 16, pp. 6526–31. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016708108>
18. SNP BSA Tool [https://zenodo.org/record/3352204#.Y\\_XkC3ZByUk](https://zenodo.org/record/3352204#.Y_XkC3ZByUk)
19. Stucki D., Brites D., Jeljeli L., Coscolla M. et al. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages. *Nat. Genet.*, 2016, vol. 48, no. 12, pp. 1535–1543. <https://doi.org/10.1038/ng.3704>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»  
664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16  
Тел.: +7 (3952) 20-76-36; +7 (3952) 33-34-25

**Синьков Вячеслав Владимирович**  
К.м.н., старший научный сотрудник  
Института эпидемиологии и микробиологии  
Тел.: +7 (902) 569-84-81  
E-mail: [vsinkov@yandex.ru](mailto:vsinkov@yandex.ru)

**Жданова Светлана Николаевна**  
Д.м.н., ведущий научный сотрудник  
Института эпидемиологии и микробиологии  
Тел.: +7 (914) 877-44-15  
E-mail: [svetnii@mail.ru](mailto:svetnii@mail.ru)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems,  
16, Timiryazeva St., Irkutsk, Russia, 664003  
Phone: +7(3952) 20-76-36; +7 (3952) 33-34-25

**Vyacheslav V. Sinkov**  
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Research  
Institute of Epidemiology and Microbiology  
Phone: +7 (902) 569-84-81  
Email: [vsinkov@yandex.ru](mailto:vsinkov@yandex.ru)

**Svetlana N. Zhdanova**  
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Research  
Institute of Epidemiology and Microbiology  
Phone: +7 (914) 877-44-15  
Email: [svetnii@mail.ru](mailto:svetnii@mail.ru)

**Огарков Олег Борисович**

Д.м.н., директор Института эпидемиологии  
и микробиологии  
Тел.: +7 (964) 225-52-58  
E-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru

ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр  
«Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева»  
677000, Республика Саха (Якутия),  
г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93  
Тел.: +7 (4112) 39-03-30

**Алексеева Галина Ивановна**

Д.м.н., заведующая бактериологической лабораторией  
Тел.: +7 (964) 426-06-09  
E-mail: agi\_nik@mail.ru

**Винокурова Мария Константиновна**

Д.м.н., заместитель директора по организационной  
и научной работе  
Тел.: +7 (964) 423-94-94  
E-mail: mkvin61@mail.ru

**Прокопьев Егор Спиридонович**

Д.м.н., директор  
Тел.: +7 (4112) 47-51-44; +7 (914) 272-42-58  
E-mail: ftiziatRIA-2010@mail.ru

**Oleg B. Ogarkov**

Doctor of Medical Sciences, Director of Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology  
Phone: +7 (964) 225-52-58  
Email: obogarkov@sbamsr.irk.ru

Scientific Practical Phthisiology Center Named  
after E.N. Andreev,  
93 Petra Alekseeva St., Yakutsk,  
Sakha Republic (Yakutia), 677000  
Phone: +7 (4112) 39-03-30

**Galina I. Alekseeva**

Doctor of Medical Sciences, Head of Bacteriological Laboratory  
Phone: +7 (964) 426-06-09  
Email: agi\_nik@mail.ru

**Maria K. Vinokurova**

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director  
for Statistics and Research  
Phone: +7 (964) 423-94-94  
Email: mkvin61@mail.ru

**Egor S. Prokopiev**

Doctor of Medical Sciences, Director  
Phone: +7 (4112) 47-51-44; +7 (914) 272-42-58  
Email: ftiziatRIA-2010@mail.ru

Поступила 28.02.2023

Submitted as of 28.02.2023