

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ *M. TUBERCULOSIS* И ДИНАМИКА ИХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ЧЕТЫРЕХЛЕТНИЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

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

Цель: выявить особенности циркуляции микобактерий туберкулеза (МБТ) разных генотипов в Саратовской области, определить их клинико-эпидемиологическое значение и динамику распространения за четырехлетний период наблюдения (2014-2017 гг.).

Материалы. Исследовано 310 клинических изолятов МБТ, полученных из образцов мокроты больных впервые выявленным туберкулезом легких. Использовали метод сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с применением набора «Споллиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва).

Результаты. Установлено, что в Саратовской области в 2014-2017 гг. циркулировало 11 генотипов МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem+Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu), доминирующими из которых были Beijing, Beijing-like, Haarlem и T. Beijing и Beijing-like характеризовались однородностью генетической структуры с наличием крупных кластеров сполиготипов (SIT) 1, 265 и 250. SIT 1 генотипа Beijing достоверно чаще встречался у пациентов с тяжелыми формами туберкулеза с бактериовыделением. МБТ генотипов Haarlem и T характеризовались большой гетерогенностью и низкой кластеризацией. Генотипы Beijing и Haarlem наиболее эпидемиологически неблагоприятны, так как достоверно чаще выделялись от пациентов с деструкциями и бактериовыделением. Зарегистрировано положительное изменение эпидемиологии туберкулеза в Саратовской области в 2016-2017 гг. в сторону уменьшения циркуляции генотипа Beijing, а также увеличение циркуляции МБТ генотипа T.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, генотипы, сполиготипирование

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинико-эпидемиологическое значение разных генотипов *M. tuberculosis* и динамика их распространения в Саратовской области за четырехлетний период наблюдения // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 4. – С. 32-37. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-32-37

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL VALUE OF VARIOUS GENOTYPES OF *M. TUBERCULOSIS* AND CHANGES IN THEIR TRANSMISSION IN SARATOV REGION DURING 4-YEAR PERIOD

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

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

Goal: to detect specific features of circulation of tuberculosis mycobacteria belonging to various genotypes in Saratov Region, define their clinical and epidemiological value and changes in the transmission during 4 years of monitoring (2014-2017).

Materials. 310 clinical isolates of *M. tuberculosis* were studied, all isolates were obtained from sputum of new pulmonary tuberculosis patients. The toolkit of Spoligo-Biochip (OOO BIOCHIP-IMB, Moscow) was used for spoligotyping and hybridization on the biological microchips.

Results. It was found out that in 2014-2017 in Saratov Region, 11 genotypes of *M. tuberculosis* were circulating (Beijing, Beijing-like, Haarlem+Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu), of them, Beijing, Beijing-like, Haarlem and T. dominated. The homogeneous genetic structure was typical of Beijing and Beijing-like with large clusters of spoligotypes of (SIT) 1, 265 and 250. Beijing SIT 1 was confidently more frequent in those with severe forms of tuberculosis and bacillary excretion. *M. tuberculosis* of Haarlem and T genotypes had a higher heterogeneity and lower clusterization. Beijing and Haarlem were the most unfavorable from the epidemic point of view and they were confidently more frequent in patients with lung tissue destruction and bacillary excretion. For 2016-2017, the positive change in tuberculosis epidemics was registered in Saratov Region, namely, the circulation of Beijing decreased while the circulation of T genotype increased.

Key words: tuberculous mycobacteria, genotypes, spoligotyping

For citations: Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical and epidemiological value of various genotypes of *M. tuberculosis* and changes in their transmission in Saratov Region during 4-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 4, P. 32-37. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-32-37

Россия входит в число стран с высоким бременем туберкулеза по числу лиц, заболевших в течение года [2, 3], и в число 18 стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения, в которых борьба с туберкулезом является приоритетной задачей. Селекция и циркуляция на конкретной территории гипервирулентных и мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) могут являться одной из причин неудачной борьбы с этим заболеванием и недо-

статочной эффективности антибактериальной терапии.

Разработанные в последние годы молекулярно-генетические методы идентификации микобактерий (метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с зондом IS6110, сполиготипирование, метод варибельности количества tandemных повторов MIRU-VNTR) открывают большие перспективы для проведения эпидемиологических исследований [5, 6, 8-10]. Многие генотипы МБТ

хорошо изучены многочисленными научными исследованиями [6, 8, 10-12]. Так, генотип Beijing представляет собой очень неблагоприятную генетически родственную группу штаммов восточноазиатского семейства, наиболее часто встречающуюся в России и в мире и характеризующуюся потерей 1-34 спейсеров при сполиготипировании [8]. *M. tuberculosis* этого генотипа более вирулентны, характеризуются быстрым ростом, вызывают большие гистопатологические изменения, при которых отмечается большая смертность [4]. В случае выявления неполного профиля Beijing в виде усеченного генотипа, в котором отсутствуют отдельные спейсеры, их определяют как Beijing-like (подобные). Генотип Haarlem характеризуется отсутствием при сполиготипировании спейсера 31 и наиболее распространен в Северной Европе и Центральной Африке [8]. К этому же семейству относят штаммы МБТ Haarlem 4, Ural, которые обнаружены в России в 2004-2005 гг. и для которых характерна потеря 29-31 спейсеров [8]. Микобактерии генотипа T отличаются отсутствием спейсеров 33-36, они чаще всего встречаются среди современных штаммов *M. tuberculosis* [8] и мало изучены. Латиноамериканское семейство (LAM) характеризуется отсутствием 21-24 спейсеров и широко распространено в Средиземноморском регионе и странах Латинской Америки. Другие генотипы (Microti, Rus 1, EA VNM 14) относят к редко встречающимся. Взаимосвязь всех этих генотипов с клиническими проявлениями туберкулеза изучена мало.

Цель исследования: выявить территориальные особенности циркуляции МБТ разных генотипов в Саратовской области, определить их клинико-эпидемиологическое значение и динамику распространения за четырехлетний период наблюдения (2014-2017 гг.).

Материалы и методы

Исследовано 310 клинических изолятов МБТ, полученных из образцов мокроты больных впервые выявленным туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2014-2017 гг. и являющихся постоянными жителями Саратовской области. Мужчин – 261 (84,2%), женщин – 49 (15,8%), возраст – от 22 до 66 лет. Клинические формы туберкулеза были представлены в большинстве случаев инфильтративным – у 213 (68,7%), диссеминированным туберкулезом легких – у 51 (16,5%) человека. Другие формы туберкулеза (очаговый, туберкулемы, кавернозный и фиброзно-кавернозный) встречались в единичных случаях и были зарегистрированы у 46 (14,8%) человек. Среди обследованных пациентов деструктивные формы туберкулеза выявлены у 182 (58,7%) человек, бактериовыделение – у 197 (63,6%) пациентов.

Анализ циркуляции МБТ различных генотипов проводили за четырехлетний период наблюдения, включая динамическое наблюдение за изменением их распространения в сравнительном аспекте за два периода: 2014-2015 и 2016-2017 гг. Изучали частоту встречаемости МБТ различных генотипов у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза, а именно: наличием бактериовыделения и деструктивных изменений в легочной ткани.

Для определения генотипа МБТ использовали метод сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с применением набора реагентов «Сполуго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Сполиготипирование представляет собой быстрый метод идентификации микобактерий и классификации их по известным генотипам. Он основывается на полиморфизме одного хромосомного локуса, который называется областью прямых повторов [1]. Учет результатов проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы «ImaGeWare[®]», позволяющей сравнивать полученные при сполиготипировании паттерны с паттернами, опубликованными в глобальной базе данных SpolDB4 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myco.html), встроенной в программное обеспечение 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 χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности был принят показатель 0,05.

Результаты исследования

На основании результатов сполиготипирования установлено, что на территории Саратовской области в 2014-2017 гг. в исследуемой популяции впервые выявленных эпидемиологически не связанных больных туберкулезом циркулировало 11 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem+Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu). Данные представлены в табл. 1.

Установлено, что доминирующими были 4 генотипа: Beijing – 62 (20%), Beijing-like – 58 (18,7%), Haarlem, включая Ural, – 67 (21,6%) и T – 71 (22,9%) человек. Частота встречаемости МБТ генотипа Beijing в Саратовской области (20%) сравнима с данными распространения этого генотипа в Эстонии (29%) и в целом была ниже, чем в России – 35-50% [4], но выше, чем в Европе – 11% [7]. Микобактерии генотипа Haarlem встречались в Саратовской области с частотой 21,6%, сравнимой с данными по Европе – 20% [7], были выше, чем в России – в среднем 10% [4, 7]. Обращает на себя внимание редкость регистрации в Саратовской области МБТ генотипа LAM – 2,6%, частота встреча-

Таблица 1. Частота встречаемости различных генетических семейств *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких в Саратовской области (n = 310)

Table 1. Frequency of various genetic families of *M. tuberculosis* isolated in those suffering from pulmonary tuberculosis in Saratov Region (n = 310)

Генетическое семейство	Число штаммов	
	абс.	%
Beijing	62	20
Beijing-like	58	18,7
Haarlem+Ural	67	21,6
LAM	8	2,6
T	71	22,9
Manu	14	4,5
Microti	13	4,2
Другие (Rus 1, EAI, Canetti, Cas)	17	5,5
Всего:	310	100

емости которого в разных регионах РФ составляет от 10 до 19%, в Европе в среднем – 11% [7].

Анализ генетической структуры выявленных на территории Саратовской области четырех наиболее часто встречающихся генотипов МБТ показал, что МБТ семейств Beijing и Beijing-like отличались большой однородностью, а МБТ генотипов Haarlem и T, напротив, разнородностью генетической структуры. Выявлены основные споллиготипы (SIT), согласно профилю споллиготипирования базы данных SpolDB4, формирующие кластеры (табл. 2). Среди МБТ генотипа Beijing обнаружены два крупных кластера, гомологичных по количеству tandemных повторов (SIT 1 и 265). SIT 1 был зарегистрирован у 28 (45,2%) человек, то есть практически у каждого второго пациента, инфицированного МБТ Beijing, тип 265 – у 17 (27,4%) пациентов. Остальные споллиготипы (190, 255, 262, 269, 621, 924, 632) встречались в единичных случаях. Из 62 пациентов, инфицированных МБТ генотипа Beijing, было 46 пациентов с

Таблица 2. Основные споллиготипы *M. tuberculosis*, формирующие кластеры

Table 2. Main spoligotypes of *M. tuberculosis*, forming clusters

Генотип	Споллиготип (SIT)	Число штаммов (абс./%)
Beijing (n = 62)	1	28 (45,2)
	265	17 (27,4)
	255	4 (6,5)
Beijing-like (n = 58)	250	36 (62,1)
	585	9 (15,5)
	269	5 (8,6)
Haarlem 1,2,4,5+Ural (n = 67)	1 250	3 (4,5)
	1 172	6 (8,9)
	616	4 (5,9)
T 1,2,4,5 (n = 71)	499	10 (14,1)
	263	5 (7,1)

тяжелыми, деструктивными формами туберкулеза легких и 16 пациентов с ограниченными формами туберкулеза без бактериовыделения. SIT 1 достоверно чаще выделялся от пациентов с тяжелыми формами туберкулеза с бактериовыделением – 25 (54,3%) против 4 (25%) пациентов без бактериовыделения, $p = 0,0497$. У 58 (18,7%) человек обнаружен генотип Beijing-like. Среди этой группы выявлено 6 различных споллиготипов и один большой кластер, представленный SIT 250, – 36 (62,1%) человек. Частота встречаемости этого споллиготипа не зависела от клинических проявлений туберкулеза. SIT 250 регистрировался у 19 из 31 (61,3%) пациентов с тяжелыми формами туберкулеза с наличием деструкций и бактериовыделения и у 17 из 27 (63%) пациентов с ограниченными процессами без бактериовыделения, $p > 0,05$, выделенных от 58 больных, инфицированных МБТ генотипа Beijing-like. Другие SIT встречались в единичных случаях. МБТ семейства Haarlem выявлены у 67 пациентов и представлены Haarlem 1 – 3 (4,5%), Haarlem 3 – 5 (7,5%), Haarlem 4 – 16 (23,9%), Ural – 43 (64,2%) человека. Среди пациентов, инфицированных микобактериями семейства Haarlem, встречалось 32 разных SIT. Из них в 6 (8,9%) случаях зарегистрирован тип штамма 1 172, в 4 (5,9%) случаях – тип штамма 616, в 3 случаях – 1 250 (4,5%), все другие SIT по одному случаю. Микобактерии семейства T были выделены от 71 пациента и распределялись следующим образом: T1 – 60 (84,5%), T2 – 2 (2,8%), T4 – 6 (8,5%), T5 – 3 (4,2%) случая. Среди данной группы выявлено 38 SIT и 2 небольших кластера: SIT 499 – 10 (14,1%) и 263 – 5 (7,1%) случаев. В связи с большой гетерогенностью SIT в группе пациентов, инфицированных МБТ семейства Haarlem и T, анализ их клинической значимости провести не удалось.

В дальнейшем изучили частоту встречаемости разных генотипов МБТ у всех 310 пациентов в зависимости от наличия или отсутствия у них бактериовыделения и деструктивных процессов в легких. Пациенты выделены из общего числа обследованных лиц и разделены на 4 группы. Группу 1 составили 113 человек, больных туберкулезом легких, у которых при многократном исследовании мокроты микробиологическими методами (люминесцентной микроскопии, посева на твердые и жидкие питательные среды Bactec 960) МБТ не выявлены. В группу 2 включены 197 пациентов с туберкулезом легких с бактериовыделением, подтвержденным методом люминесцентной микроскопии или методом посева на жидкие или твердые питательные среды. Группу 3 составили 128 пациентов, у которых при рентгеномографическом обследовании не выявлено деструктивных изменений в легочной ткани, в группу 4 включены 182 пациента с наличием в легочной ткани единичных или множественных полостей распада.

Установлено, что доминирующими генотипами в группе 1 были микобактерии семейства T –

31 (27,4%) и Beijing-like – 27 (23,9%). В группе 2 преобладали МБТ генотипов Beijing – 46 (23,4%) и Haarlem – 51 (25,9%). Достоверные различия по распространенности МБТ разных генотипов в обеих группах получены в отношении МБТ Beijing – 46 (23,4%) в группе 2 против 16 (14,2%) в группе 1, $p = 0,0361$ и Haarlem – 51 (25,9%) против 16 (14,2%), $p = 0,0141$, соответственно. Существенных различий в отношении других генотипов МБТ не установлено. Данные представлены в табл. 3. Среди пациентов групп 3 и 4 достоверные различия получены только по частоте встречаемости генотипа Beijing, который достоверно чаще регистрировался в образцах мокроты больных туберкулезом с деструктивными изменениями в легких (группа 4) – 43 (23,6%) против 18 (14,1%) в группе 3 пациентов с более ограниченными процессами в легких без деструкций, $p = 0,0306$ (табл. 4).

Для анализа динамики циркуляции МБТ разных генотипов на территории Саратовской области в 2014-2017 гг. из общего числа обследованных ($n = 310$) выделены пациенты, находившиеся на обследовании и лечении в 2014-2015 гг. ($n = 198$) и

в 2016-2017 гг. ($n = 112$). Результаты представлены в табл. 5. Как следует из табл. 5, в последние годы (2016-2017) по сравнению с предыдущими годами (2014-2015) наблюдается достоверное уменьшение циркуляции среди впервые выявленных больных туберкулезом Саратовской области МБТ генотипа Beijing – 15 (13,4%) против 47 (23,7%), $p = 0,0366$, Microti с 12 (6,1%) до 1 (0,9%), $p = 0,0357$, увеличение МБТ генотипа T – 33 (29,5%) против 38 (19,2%), $p = 0,0277$, соответственно. Эти данные указывают на положительные тенденции в эпидемиологии Саратовской области, характеризующиеся уменьшением в общей структуре циркулирующих штаммов МБТ наиболее неблагоприятного и вирулентного генотипа Beijing, имеющего большую эпидемическую значимость и регистрируемого достоверно чаще среди бактериовыделителей.

Выводы

1. На территории Саратовской области в 2014-2017 гг. у впервые выявленных больных туберкулезом легких обнаружено всего 11 генетических

Таблица 3. Сравнительная частота встречаемости разных генетических семейств *M. tuberculosis* у больных туберкулезом с наличием и отсутствием бактериовыделения

Table 3. Comparative frequency of various genetic families of *M. tuberculosis* in tuberculosis patients with bacillary excretion and without it

Генетические семейства МБТ	Группа 1 МБТ- $n = 113$ (абс./%)	Группа 2 МБТ+ $n = 197$ (абс./%)	p
Beijing	16 (14,2)	46 (23,4)	0,0361
Beijing-like	27 (23,9)	31 (15,7)	0,0845
Haarlem 1,3,4+Ural	16 (14,2)	51 (25,9)	0,0141
LAM 2,9,10	3 (2,7)	5 (2,5)	-
T 1,2,4,5	31 (27,4)	40 (20,3)	0,1078
Microti	5 (4,4)	8 (4,1)	-
Manu	9 (7,9)	5 (2,5)	0,0489
Другие (Rus 1, EAI, Canetti, Cas.)	6 (5,3)	11 (5,6)	0,0898

Примечание: МБТ (–) – больные туберкулезом легких без бактериовыделения, МБТ (+) – пациенты с туберкулезом и бактериовыделением

Таблица 4. Сравнительная частота встречаемости разных генетических семейств *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом с наличием и отсутствием деструктивных изменений в легких

Table 4. Comparative frequency of various genetic families of *M. tuberculosis* in tuberculosis patients with lung tissue destruction and without it

Генетические семейства МБТ	Группа 3 CV- $n = 128$ (абс./%)	Группа 4 CV+ $n = 182$ (абс./%)	p
Beijing	18 (14,1)	43 (23,6)	0,0306
Beijing-like	30 (23,4)	28 (15,4)	0,0739
Haarlem 1,3,4+Ural	24 (18,8)	43 (23,6)	0,2957
LAM 2,9,10	4 (3,1)	5 (2,8)	-
T 1,2,4,5	34 (26,6)	37 (20,3)	0,1494
Microti	3 (2,34)	10 (5,5)	0,0901
Manu	9 (7,0)	5 (2,8)	0,1007
Другие (Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu)	6 (4,7)	11 (6,1)	0,7061

Примечание: CV(–) – больные туберкулезом без деструктивных изменений в легких, CV(+) – пациенты с туберкулезом и наличием полостей распада в легочной ткани

Таблица 5. Динамика распространения разных генотипов МБТ в 2014-2015 и 2016-2017 гг.**Table 5. Changes in the transmission of various genotypes of *M. tuberculosis* in 2014-2015 and 2016-2017**

Годы	Число больных (n)	Генотипы <i>M. tuberculosis</i> (абс.%)							
		Beijing	Beijing-like	Haarlem	LAM	T	Microti	Manu	Другие (Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu)
2014-2015	198	47 (23,7)	34 (17,2)	48 (24,3)	4 (2,0)	38 (19,2)	12 (6,1)	6 (3,0)	8 (4,1)
2016-2017	112	15 (13,4) $p = 0,0366$	24 (21,4) $p = 0,2800$	19 (17,0) $p = 0,1504$	4 (3,6) $p = 0,2994$	33 (29,5) $p = 0,0277$	1 (0,9) $p = 0,0357$	8 (7,2) $p = 0,1017$	9 (8,0) $p = 0,1370$

семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem+Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu), доминирующими из которых были МБТ Beijing, Beijing-like, Haarlem и T.

2. МБТ семейства Beijing и Beijing-like характеризовались однородностью генетической структуры с наличием наиболее крупных кластеров SIT 1, 265 и 250, что предположительно свидетельствует об их недавней трансмиссии на территории Саратовской области. SIT 1 генотипа Beijing, вероятно, является более неблагоприятным, так как достоверно чаще встречается у пациентов с тяжелыми формами туберкулеза с бактериовыделением.

3. МБТ генотипов Haarlem и T характеризовались большой гетерогенностью сполитотипов и низкой кластеризацией, что может указывать на их длительную циркуляцию на территории Саратовской области.

4. Выявлены наиболее неблагоприятные в клинко-эпидемиологическом отношении генотипы, циркулирующие в Саратовской области, а именно Beijing и Haarlem, которые достоверно чаще определялись у пациентов.

5. В последние годы наблюдается изменение эпидемиологии туберкулеза в Саратовской области в сторону уменьшения циркуляции неблагоприятных штаммов МБТ, а именно генотипа Beijing, и увеличение циркуляции МБТ генотипа T.

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. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 5. - С. 7-15.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. - 2017. - Т. 95, № 6. - С. 9-21.
4. Дымова М. А. Выявление генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* на территории стран СНГ: Автореф. дис. ... канд.биол. наук. - Новосибирск, 2011. - 19 с.
5. Залуцкая О. М., Вийкандер М. М., Скрягина Е. М., Хоффнер С., Гуревич Г. Л., Сагальчик Е. Р. Молекулярная характеристика штаммов *M. tuberculosis* в г. Минске // Туб. и болезни легких. - 2013. - Т. 90, № 11. - С. 47-51.
6. Мокроусов И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований // Инфекция и иммунитет. - 2012. - Т. 2, № 3. - С. 603-614.
7. Потейко П. И., Шевченко О. С., Крутько В. С., Ляшенко А. А., Филипенко М. Л., Рот М. А. Генетические штаммы *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом в г. Харькове // II конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: сб. науч. тр. - Санкт-Петербург, 2013 - С. 69.
8. 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.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Maryandyshv 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. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-15. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
4. Dymova M.A. *Vyyavlenie geneticheskogo raznoobraziya Mycobacterium tuberculosis na territorii stran SNG. Diss. kand. biol. nauk.* [Detection of genetic variety of *Mycobacterium tuberculosis* on the territory of CIS countries. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2011, 19 p.
5. Zalutskaya O.M., Viykander M.M., Skryagina E.M., Khoffner S., Gurevich G.L., Sagalchik E.R. Molecular description of *M. tuberculosis* strains in the city of Minsk. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 11, pp. 47-51. (In Russ.)
6. Mokrousov I.V. Methodical approaches to genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* for evolutionary and epidemiological research. *Infektsiya and Immunitet*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 603-614. (In Russ.)
7. Poteyko P.I., Shevchenko O.S., Krutko V.S., Lyashenko 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. nauch. tr.* [IInd Congress of National Association of Phthisiologists. Abst. Book]. St. Petersburg, 2013, pp. 69. (In Russ.)
8. Savilov E.D., Sinkov V.V., Ogarkov O.B. *Epidemiologiya tuberkuleza na Evro-aziatском kontinente: otsenka globalnogo dvizheniya shtamnov genotipa «Pekin».* [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.

9. Скорняков С. Н., Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Кравченко М. А., Еремеева Н. И., Нарвская О. В. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* // Биологические науки. – 2014. – № 9. – С. 2485-2488.
10. 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.
11. Global Tuberculosis Report 2016, WHO/HTM/TB2016.13. Geneva: World Health Organization, 2016.
12. Kremer K., Werf M.J. van der, Au B.K., Anh D. D., Kam K. M., Doorn H. R. van., Borgdorff M. W., Soolingen D van. Vaccine-induced immunity circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – P. 335-339.
9. Skorniyakov S.N., Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Narvskaya O.V. Genotyping of Ural isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biologicheskiye Nauki*, 2014, no. 9, pp. 2485-2488. (In Russ.)
10. 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.)
11. Global Tuberculosis Report 2016, WHO/HTM/TB2016.13. Geneva, World Health Organization, 2016.
12. Kremer K., Werf M.J. van der, Au B.K., Anh D.D., Kam K.M., Doorn H.R. van., Borgdorff M.W., Soolingen D van. Vaccine-induced immunity circumvented by typical *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009, vol. 15, pp. 335-339.

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,
профессор кафедры фтизиатрии ИДПО.
Тел.: 8 (8452) 26-56-08.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук,
профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии ИДПО.
Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Tatyana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor
of Phthisiology Department with the Unit for Professional
Development.
Phone: +7 (8452) 26-56-08.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology
Department with the Unit for Professional Development.
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

Поступила 17.01.2018

Submitted as of 17.01.2018