

Оценка распространенности и эпидемического потенциала штаммов древних и современных сублиний генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области

О. А. Пасечник^{*1}, А. А. Вязовая², А. И. Блох¹, И. В. Ярусова³,
М. П. Татаринцева³, И. В. Мокроусов²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

³БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск

Резюме

Актуальность. Распространение эпидемических и резистентных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* представляет серьезную угрозу реализации национальной программы по борьбе с туберкулезом в России. **Цель исследования** – оценка тенденций развития эпидемического процесса туберкулеза и распространенности штаммов различных сублиний и кластеров генотипа Beijing *M. tuberculosis* в Омской области. **Материалы и методы.** В соответствии с общепринятым алгоритмом описательно-оценочного эпидемиологического исследования изучена заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза в Омской области за период 2009–2019 годов. Изучена структура популяции *M. tuberculosis* в Омской области ($n = 483$). Культивирование *M. tuberculosis*, определение лекарственной чувствительности, выделение ДНК проведено стандартными методами. Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing, его сублиниям и кластерам BO/W148 и 94-32 определяли на основе анализа специфических маркеров с помощью ПЦР. **Результаты.** Заболеваемость туберкулезом сократилась в 1,9 раза и составила в 2019 г. 67,3 на 100 тыс. населения. Динамика распространенности туберкулеза и смертности также характеризовалась выраженной тенденцией к снижению. Более половины ($n = 317$, 65,6%) изолятов принадлежали к генотипу Beijing, в том числе к его древней ($n = 44$, 13,9%) и современной ($n = 273$, 86,1%) сублинии. Современная сублиния Beijing включала штаммы кластеров BO/W148 ($n = 94$, 29,6%) и 94-32 ($n = 178$, 56,2%). Почти все древние штаммы Beijing были МЛУ (97,7%) и характеризовались предширокой и широкой ЛУ (52,2% против 19,4% среди современных сублиний ($PR = 0,59$; [95% ДИ 0,35–0,99])). Высокий уровень кластеризации резистентных штаммов древней сублинии ($CR = 0,84$) позволяет рассматривать их в качестве потенциально эпидемических для Омской области. **Выводы.** На фоне улучшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Омской области в целом циркуляция мультирезистентных штаммов кластера Beijing BO/W148 и штаммов древних сублиний генотипа Beijing, ассоциированных с предширокой и широкой лекарственной устойчивостью, указывает на эпидемический потенциал этих генотипов *M. tuberculosis* и подчеркивает необходимость их тщательного мониторинга в системе эпидемиологического надзора. **Ключевые слова:** туберкулез, заболеваемость, распространенность, *M. tuberculosis*, генотип Beijing, древние сублинии. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Пасечник О. А., Вязовая А. А., Блох А. И. и др. Оценка распространенности и эпидемического потенциала штаммов древних и современных сублиний генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (4): 20–29. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29>.

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-04-00263

Assessment of the Prevalence and Epidemic Spread of Strains of Ancient, and Modern Sublineages of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype in Omsk Region

OA Pasechnik^{*1}, AA Vyazovaya², AI Blokh¹, IV Yarusova³, MP Tatarintseva³, IV Mokrousov²

¹ Omsk State Medical University, Russian Federation

² Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russian Federation

³ Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russian Federation

* Для переписки: Пасечник Оксана Александровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения Омского государственного медицинского университета, 644050, г. Омск, проспект Мира, 9. +7 (906)-197-41-87, opasechnik@mail.ru © Пасечник О. А. и др.

** For correspondence: Pasechnik Oksana A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Public Health, Omsk State Medical University, 9 Mira Avenue, Omsk, 644050, Russia. +7 (906)-197-41-87, opasechnik@mail.ru. © Pasechnik OA et al.

Abstract

Relevance. The spread of the epidemic and resistant *Mycobacterium tuberculosis* genotypes presents a serious threat to the implementation of the national tuberculosis control program in Russia. **The study aimed** to assess the trends in the development of the epidemic process of tuberculosis and the prevalence of strains of different sublineages and clusters of the *M. tuberculosis* Beijing genotype in the Omsk region. **Materials & Methods.** Following the generally accepted algorithm of descriptive and evaluation epidemiological research, the incidence, prevalence, and mortality from tuberculosis in the Omsk region for the period 2009-2019 were studied. The structure of the *M. tuberculosis* population in the Omsk region was studied ($n = 483$). *M. tuberculosis* culture, drug susceptibility testing, DNA extraction were carried out by standard methods. The *M. tuberculosis* Beijing genotype and its sublineages and clusters B0/W148 and 94-32 were detected based on the PCR analysis of specific markers. **Results.** The incidence of tuberculosis decreased by 1.9 times and was 67.3 per 100 ths in 2019. The dynamics of tuberculosis prevalence and mortality were also characterized by a pronounced decreasing trend. 65.6% ($n = 317$) of the isolates belonged to the Beijing genotype, which was represented by strains of ancient ($n = 44$, 13.9%) and modern ($n = 273$, 86.1%) sublineages. The latter one included two main clusters: B0/W148 ($n = 94$, 29.6%) and 94-32 ($n = 178$, 56.2%). Almost all ancient Beijing strains were MDR (97.7%), and were characterized by extensive drug resistance (XDR) and pre-XDR (52.2% versus 19.4% in modern sublineage ($PR = 0.59$; [95% CI 0.35 0, 99])). The high level of clustering of strains of ancient sublineage ($CR = 0.84$) allows us to consider them as potential epidemics for the Omsk region. **Conclusions.** Despite the general improvement of the epidemiological situation with tuberculosis in the Omsk region, the circulation of MDR strains of the Beijing B0/W148 cluster and pre-XDR/XDR strains of an ancient sublineage of the Beijing genotype points to the epidemic potential of these *M. tuberculosis* genovariants and emphasizes the need for their careful monitoring in the epidemiological surveillance system.

Keywords: tuberculosis, incidence, prevalence, *M. tuberculosis*, Beijing genotype, ancient sublineages

No conflict of interest to declare.

For citation: Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Bloch AI, et al. Assessment of the Prevalence and Epidemic Spread of Strains of Ancient, and Modern Sublineages of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype in Omsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (4): 20–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-20-29>.

Введение

В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в борьбе с туберкулезом в глобальном масштабе: ежегодно снижались заболеваемость и смертность, появились новые методы диагностики, а также лекарственные препараты для эффективного лечения, находятся в стадии разработки несколько новых кандидатных вакцин [1]. Вместе с тем распространение штаммов возбудителя заболевания *Mycobacterium tuberculosis* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, а также крайне низкая эффективность его лечения признана главной общемировой угрозой для борьбы с туберкулезом и достижения Глобальных целей по снижению бремени болезни к 2035 г. [2].

В настоящее время в рамках вида *M. tuberculosis* выделяют 8 крупных филогенетических линий и менее крупные генетические семейства и компактные кластеры близкородственных штаммов. Вариабельность ряда биологических свойств внутри вида, принадлежность штамма к определенному генотипу *M. tuberculosis* в известной мере определяют эпидемиологические особенности, могут влиять на клиническое течение и исход туберкулезной инфекции [3–5].

Штаммы *M. tuberculosis* Восточно-Азиатской линии (линия 2), включающей генетическое семейство Beijing, которое, в свою очередь, разделено на филогенетические сублинии – типичную или «современную» и атипичную или «древнюю», эндемичны для стран Восточной и Юго-Восточной Азии и широко циркулируют в России и странах

бывшего СССР [3]. Штаммы генотипа Beijing выявлены на всех континентах, хотя и не везде составляют значимую долю в локальных популяциях *M. tuberculosis*. Высказано предположение, что некоторые генетические линии *M. tuberculosis*, такие как Beijing, могут иметь специфические адаптивные преимущества, способствующие их доминированию и глобальному распространению [3,6,7].

Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований генотипа Beijing свидетельствуют о преимущественном распространении в настоящее время штаммов современных сублиний [4–6]. Древние сублинии генотипа Beijing преобладают в Японии и Южной Корее и крайне редко встречаются в других регионах мира [8]. До недавнего времени данные о древней сублинии генотипа Beijing были опубликованы только для Северо-Запада России в работе, в которой впервые была сформулирована теория о древних и современных сублиниях Beijing [9].

Цель исследования – оценка тенденции развития эпидемического процесса туберкулеза и распространенности штаммов различных сублиний *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing в Омской области.

Материалы и методы

Для характеристики заболеваемости населения Омской области туберкулезной инфекцией и оценки тенденции развития эпидемического процесса был использован наблюдательный описательно-оценочный метод эпидемиологического исследования. Применялся общепринятый

алгоритм эпидемиологического анализа с расчетом уровней и структуры заболеваемости и ее исходов, интенсивных (заболеваемости, распространенности, смертности) и экстенсивных показателей (показатели доли).

В аналитических эпидемиологических исследованиях были рассчитаны такие показатели, как отношение шансов (OR – odd ratio – отношение шансов), отношение превалентности (PR – prevalence ratio – отношение превалентности) и их доверительные интервалы.

В основу описательного эпидемиологического исследования положен анализ данных форм федерального статистического наблюдения в Омской области в 2009–2019 гг.: № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом».

Для оценки структуры популяции циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* и распространенности сублиний генотипа Beijing была сформирована выборка пациентов в период с марта 2015 г. по декабрь 2019 г., в которую последовательно были включены 483 больных туберкулезом органов дыхания, состоявших на диспансерном учете в медицинских организациях фтизиатрического профиля Омской области. Мужчины составили 72,0% (n = 348), средний возраст 42,7 лет (от 18 до 89 лет), средний возраст женщин 41,9 года (от 20 до 87 лет). Городскими жителями были 57,5% (n = 278) пациентов.

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к основным противотуберкулезным препаратам были проведены стандартным непрямым методом

абсолютных концентраций и/или с помощью автоматизированной системы BACTEC MGIT 960.

Выделение ДНК из чистых культур *M. tuberculosis* проводилось в полимеразной цепной реакции, позволяющей выявить специфическую вставку элемента IS6110 в локусе генома dnaA-dnaN, кластер BO/W148 с определением специфической инсерции IS6110 в межгенном участке Rv2664-Rv2665 и кластер 94-32 генотипа Beijing с определением мутации G > A в гене sigE кодона 98CTG > CTA (позиция в гене 294) проводили, как подробно описано ранее [10,11]. Генотипирование локусов MIRU-VNTR осуществляли, как описано ранее [3,8].

Дифференциацию генотипа Beijing на современную и древнюю сублинии осуществляли путем определения полиморфизма локуса NTF (наличие или отсутствие вставки IS6110) и делеции RD181 [11].

Коэффициент кластеризации штаммов (CR – clustering rate) был определен по формуле $CR = (nc - c)/n$, где nc – общее количество кластеризованных штаммов, c – количество кластеров, n – общее количество штаммов.

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

За исследуемый период (2009–2019 гг.) в Омской области заболеваемость населения туберкулезом сократилась в 1,9 раза и составила к концу наблюдения 67,3 на 100 тыс. населения [95% ДИ 63,6 ÷ 70,9]. Наиболее сложной эпидемиологическая ситуация была в 2009 г., когда заболеваемость составляла 130,6 на 100 тыс. населения [95% ДИ 125,51 ÷ 135,69] (n = 2638). К концу наблюдения

Рисунок 1. Динамика основных эпидемиологических показателей туберкулеза (заболеваемость, распространенность, смертность) в Омской области в 2009–2019 годах

Figure 1. Dynamics of the main epidemiological indicators for tuberculosis (incidence, prevalence, mortality) in the Omsk region, 2009–2019

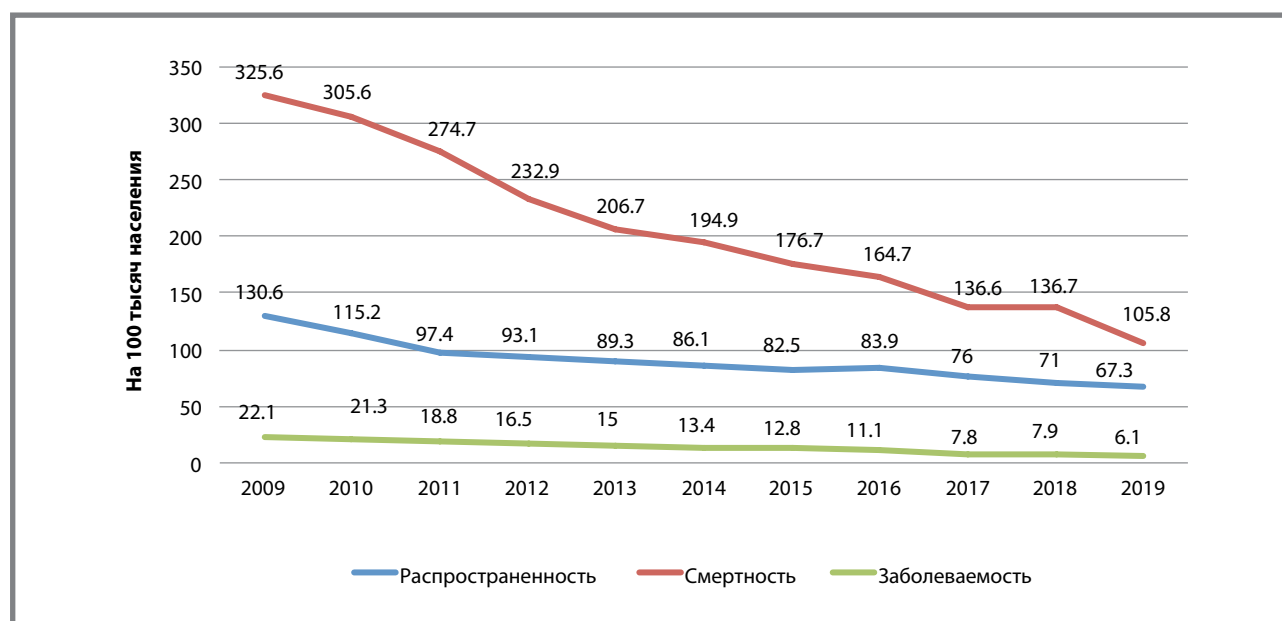


Таблица 1. Характеристика когорт впервые выявленных больных туберкулезом на территории Омской области
Table 1. Characteristics of cohorts of newly diagnosed tuberculosis patients in the Omsk region

| | 2009 N, абс. (%) Abs. (%) | 2019 N, абс. (%) Abs. (%) | Отношение шансов Odd ratio | 95% ДИ 95%CI |
|---|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Всего Total | 2588 | 1298 | | |
| Пол Sex | | | | |
| Мужской Male | 1722 (66,5) | 852 (65,6) | 1 | – |
| Женский Female | 866 (33,5) | 446 (34,4) | 1,04 | 0,9÷1,19 |
| Локализация туберкулеза Tuberculosis localization | | | | |
| Туберкулез органов дыхания Pulmonary tuberculosis | 2577 (99,6) | 1272 (97,9) | 1 | – |
| Внелегочный туберкулез Extrapulmonary tuberculosis | 61 (0,4) | 26 (2,0) | 0,86 | 0,54÷1,37 |
| Бактериовыделители Bacterial culture positive cases | 1152 (44,5) | 662 (51,0) | 1 | – |
| Закрытые формы туберкулеза Culture-negative cases | 1436 (55,4) | 636 (49,0) | 0,77* | 0,67÷0,88 |
| Лекарственная устойчивость Drug resistance | | | | |
| Множественная ЛУ /MDR | 125 (13,0) | 161 (29,3) | 1 | – |
| Другие виды ЛУ и чувствительные Other drug resistance and susceptible | 831 (87,0) | 387 (70,7) | 0,36* | 0,27÷0,47 |
| Наличие полостей распада в легких на начало лечения Destruction cavities | 840 (40,0) | 306 (29,0) | 1 | – |
| Нет распада Non-destruction cavities | 1261 (60,0) | 750 (71,0) | 1,63* | 1,39÷1,91 |
| Фиброзно-кавернозный туберкулез Fibro-cavernous tuberculosis | 123 (5,8) | 9 (0,85) | 7,1* | 3,62÷14,1 |
| Статус микроскопии мазка на начало лечения бактериовыделителей Smear microscopy status at the start of treatment of culture-positive cases | | | | |
| КУМ положительный Bacterioscopy Positive | 904 (34,9) | 357 (27,5) | 1,41* | 1,22÷1,63 |
| ВИЧ-статус, среди лиц, обследованных на наличие антител к ВИЧ HIV status | | | | |
| ВИЧ-положительный HIV-positive | 34 (1,6) | 336 (31,0) | 1 | – |
| ВИЧ-отрицательный HIV-negative | 2126 | 746 | 0,03* | 0,02÷0,05 |
| Заболеваемость в местах лишения свободы Incidence in prisons | 316 (12,2) | 113 (8,7) | 1,45* | 1,63÷1,82 |
| Посмертная диагностика Post-mortem diagnosis | 51 (2,0) | 23 (1,8) | 1,11 | 0,67÷1,83 |
| Городские жители Urban residents | 1425 (63,1) | 869 (73,7) | 1 | – |
| Сельские жители Rural residents | 832 (36,9) | 309 (26,3) | 0,6* | 0,52÷0,71 |
| Рецидив туберкулеза, выявленный в отчетном году среди контингента больных (доля в контингенте) Relapse of tuberculosis | 226 (3,4) | 272 (13,3) | 0,6* | 0,5÷0,72 |

Примечание: * статистически значимые различия
 Note: statistically significant differences

динамика заболеваемости населения туберкулезом характеризовалась выраженной тенденцией к снижению с темпом снижения 5,7% (рис. 1).

За изучаемый период в структуре клинических форм туберкулеза преобладал туберкулез органов дыхания, доля которого составляла в 2019 г.

97,9% ($n = 1272$). Уровень заболеваемости внелегочным туберкулезом сократился более чем в два раза ($OR = 0,86$ 95% ДИ $0,54 \div 1,37$) – с 3,0 до 1,3 на 100 тыс. населения ($T_{сн.} = 10,2\%$).

Распространенность туберкулеза снижалась более выраженными темпами, чем заболеваемость ($T_{сн.} = 10\%$) и за изучаемый период значительно уменьшилась с 325,6 [95% ДИ $317,57 \div 333,63$] до 105,8 [95% ДИ $101,2 \div 110,4$] на 100 тыс. населения, контингент с активным туберкулезом сократился с 6565 до 2038 человек.

Для оценки произошедших изменений в структуре заболеваемости населения, а также характеристики впервые выявленных больных туберкулезом, были сопоставлены две когорты больных, выявленных в начале и конце анализируемого периода (табл. 1). Количество случаев туберкулеза, выявленных в 2019 г., значительно сократилось в сравнении с 2009 г., когда количество впервые выявленных больных составляло 2588 человек.

Среди заболевших доля мужчин почти в 2 раза превышала долю женщин и составила 65,6%, значимых различий в половой структуре впервые выявленных случаев туберкулеза не выявлено ($OR = 1,04$ [95% ДИ $0,9 \div 1,19$]). За изучаемый период заболеваемость мужчин сократилась на 65,2% – с 156,5 до 94,7 на 100 тыс. мужского населения.

Среди впервые выявленных больных значительно возросла доля городских жителей – с 63,1% до 73,7% ($OR = 0,6$ [95% ДИ $0,52 \div 0,71$]).

Ряд клинико-эпидемиологических показателей позволяет косвенно оценить качество проводимых в Омской области профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление случаев туберкулеза.

За изучаемый период количество больных туберкулезом органов дыхания с деструктивными

изменениями сократилось более чем в 2,5 раза, с 840 (2009 г.) до 306 случаев (2019 г.), доля впервые выявленных случаев туберкулеза легких с деструктивными изменениями уменьшилась с 40,0% до 29,0% ($OR = 1,63$ [95% ДИ $1,39 \div 1,91$]).

Значимо уменьшилось количество больных с бактериовыделением, установленным методом простой микроскопии – с 34,9% в 2009 г. до 27,5% в 2019 г. ($OR = 1,41$ [95% ДИ $1,22 \div 1,63$]). Более чем в шесть раз сократилась доля впервые выявленных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом – с 5,8% в 2009 г. до 0,85% в 2019 г. ($OR = 7,1$ [95% ДИ $3,62 \div 14,1$]).

Смертность населения Омской области от туберкулеза достигла к концу наблюдения минимального уровня и составила 6,1 на 100 тыс. населения в 2019 г., отмечена выраженная тенденция к снижению смертности в многолетней динамике ($T_{сн.} = 11,7\%$).

На фоне тенденции к снижению заболеваемости населения туберкулезом изменилась качественная характеристика бактериовыделения у впервые выявленных больных, которая характеризовалась увеличением доли больных с установленным бактериовыделением с 44,5% до 51,0% ($OR = 0,77$, [95% ДИ $0,67 \div 0,88$]), а также уменьшением доли больных с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, моно/полирезистентностью с 87,0% в 2009 г. до 70,7% в 2019 г. ($OR = 0,36$ [95% ДИ $0,27 \div 0,47$]).

Среди больных туберкулезом бактериовыделителей доля лиц, выделяющих *M. tuberculosis* с множественной (в том числе широкой) лекарственной устойчивостью, за изучаемый период возросла в 2,3 раза – с 29,9% до 70,7%, а заболеваемость и распространенность туберкулеза с множественной ЛУ характеризовалась стабильностью (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика заболеваемости и распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (2009–2019 гг.)

Figure 2. Dynamics of the incidence and prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (2009–2019)

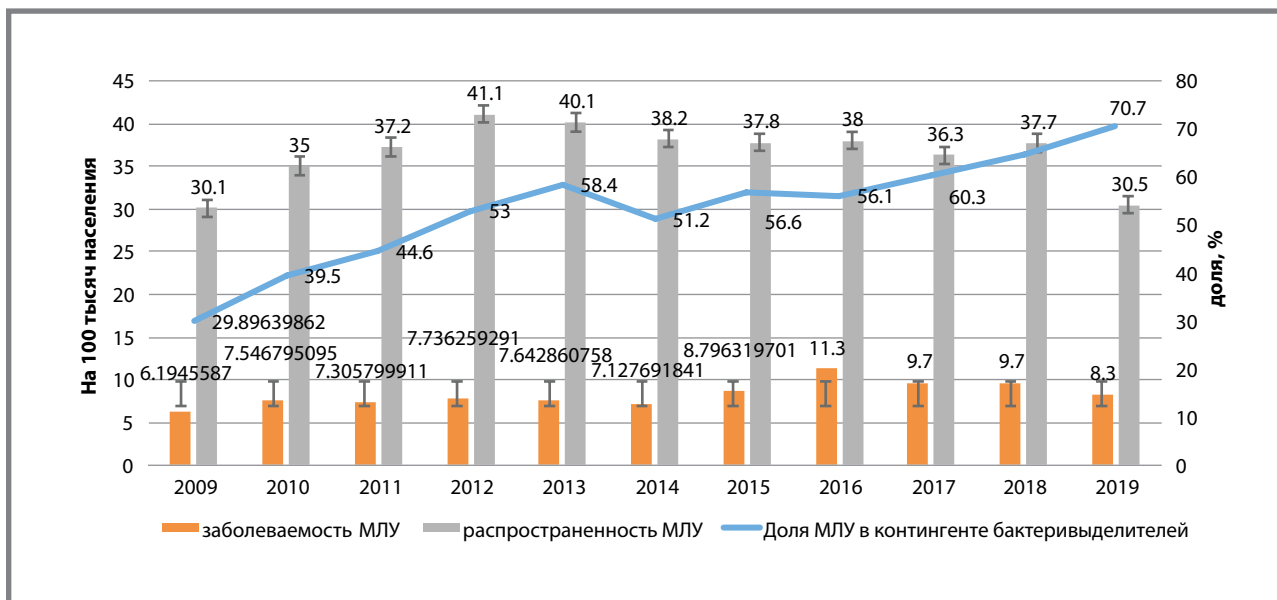


Таблица 2. Структура сублиний генотипа Beijing в Омской области
Table 2. Structure of sublineages of the Beijing genotype in the Omsk region

| Современная сублиния генотипа Beijing* Modern sublineage of the Beijing genotype (n = 273) | | | | Древняя сублиния генотипа Beijing Ancient sublineage of the Beijing genotype | |
|--|-------------------------|-------------|-------------------------|---|-------------------------|
| B0/W148 | | 94-32 | | Абс. Abs | Доля, % Proportion % |
| Абс. Abs. | Доля, % Proportion % | Абс. Abs | Доля, % Proportion % | | |
| 94 | 29,6 | 178 | 56,2 | 44 | 13,9 |

Примечание. *1 изолят современной сублинии Beijing не относился ни к B0/W148 ни к A94-32.
 Note: *1 isolate of modern subline Beijing did not belong to either B0/W148 or A94-32.

Таблица 3. Клинико-эпидемиологическая характеристика случаев туберкулеза, вызванного древними и современными сублиниями генотипа Beijing
Table 3. Clinical and epidemiological characteristics of cases of tuberculosis caused by ancient and modern sublineages of the Beijing genotype

| | Древняя сублиния генотипа Beijing I группа Ancient sublineage of the Beijing genotype I Group (n = 44) | Современная сублиния генотипа Beijing Modern sublineage of the Beijing genotype | | | PR (95% ДИ) древние/ современные Ancient/ Modern |
|---|--|---|------------------|-----------------|--|
| | | всего II группа All II Group (n = 273) | в т.ч | | |
| | | | B0/W148 (n = 94) | 94-32 (n = 178) | |
| Пол Sex | | | | | |
| Мужчины Males | 34 (77,3) | 194(71,0) | 71 (75,5) | 123 (69,1) | 1,32 (0,68-2,57) |
| Женщины Females | 10 (22,7) | 79 (28,9) | 23 (24,5) | 55 (30,9) | 1 |
| Возрастные группы Age Group | | | | | |
| 18-54 года 18–54 years | 39 (88,6) | 238(87,2) | 86 (91,5) | 152 (85,4) | 1 |
| 55 и старше > 55 years | 5 (11,4) | 35 (12,8) | 8 (8,5) | 26 (14,6) | 1,12 (0,47÷2,68) |
| Городские жители Urban residents | 21 (47,7) | 155(56,7) | 49 (52,1) | 105 (59,0) | 0,73 (0,42–1,26) |
| Клинические формы туберкулеза Clinical forms of tuberculosis | | | | | |
| Инфильтративный Infiltrative | 32 (72,8) | 192(70,3) | 55 (58,5) | 137 (77,0) | 0,96 (0,79–1,17) |
| Диссеминированный Disseminated | 3 (6,8) | 43 (18,1) | 13 (13,8) | 30 (16,8) | 0,44 (0,1–1,8) |
| Фиброзно-кавернозный Fibro-cavernous | 5 (11,4) | 15 (5,5) | 7 (7,5) | 8 (4,5) | 1,68 (0,51–5,4) |
| Прочие Other | 4 (9,0) | 23 (8,4) | 19 (20,2) | 3 (1,7) | 1 |
| Лекарственная устойчивость Drug resistance | | | | | |
| Чувствительные, моно/ полирезистентные Sensitivity, Mono-, poly-drug resistance | 1 (2,3) | 128(46,9) | 6 (6,4) | 121 (67,9) | 0,02 (0,004–0,18) |
| Множественная ЛУ MDR | 20 (45,5) | 92 (33,7) | 57 (60,6) | 35 (19,7) | 0,59 (0,35–0,99) |
| Предширокая, широкая ЛУ PreXDR, XDR | 23 (52,2) | 53 (19,4) | 31 (32,3) | 22 (12,4) | 1 |

Молекулярно-генетический анализ 483 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких на территории Омской области, позволил выявить доминирование штаммов генотипа Beijing, доля которых составила 65,6% ($n = 317$). Генотип Beijing представлен штаммами двух сублиний: древней (13,9%) и современной (86,1%) (табл. 2).

Современная сублиния Beijing, в свою очередь, включала 2 основных кластера: кластер B0/W148 (29,6%), циркуляция которого рассматривается как одна из причин активного распространения штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в России ($n = 94$), и кластер 94-32 (Центрально-Азиатско-Российский), доля которого составила 56,2% ($n = 178$). Один изолят современной сублинии Beijing не относился ни к B0/W148 ни к 94-32.

Для изучения клинико-эпидемиологической характеристики случаев туберкулеза, вызванного древними и современными штаммами сублиний генотипа Beijing, выделены две группы больных: I группа – 44 пациента, от которых выделены штаммы *M. tuberculosis* древних сублиний генотипа Beijing; II группа – 273 пациента, инфицированных *M. tuberculosis* современных сублиний генотипа Beijing (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, в исследуемых группах пациентов в распределении случаев заболевания туберкулезом, вызванных штаммами древних и современных сублиний генотипа Beijing, по полу, возрасту и месту проживания, значимых различий не выявлено. Вместе с тем штаммы Beijing 94-32 чаще выявляли у лиц более старшего возраста, средний возраст которых составлял 42,8 лет против 37,8 лет для штаммов древних сублиний и B0/W148 генотипа Beijing, разность средней – 5,0 (95% ДИ 1,03÷6,28).

Доля случаев туберкулеза в возрасте 55 лет и старше была больше во II группе и составила

12,8% против 12,0% в I группе, однако во II группе доля лиц в возрасте 55 лет и старше выше среди пациентов, инфицированных *M. tuberculosis* Beijing 94-32 (14,6% против 8,5%, $PR = 0,58$ [0,27÷1,24]).

Хотя не было выявлено значимых различий по клиническим формам туберкулеза в группах пациентов, инфицированных древними и современными сублиниями, во II группе инфильтративный туберкулез легких значимо чаще был диагностирован у пациентов, инфицированных *M. tuberculosis* Beijing 94-32 (77,0% против 58,5%, $PR = 0,76$ [0,63÷0,92]). В группе пациентов, инфицированных *M. tuberculosis* Beijing B0/W148, значимо чаще были выявлены прочие клинические формы туберкулеза, среди которых остро прогрессирующие формы – генерализованный и милиарный туберкулез (20,2% против 1,7%; $PR = 11,9$ [3,64÷39,4]).

В нашем исследовании 28,5% (91/317) штаммов генотипа Beijing были чувствительны ко всем протестированным противотуберкулезным препаратам (рис. 3). Моно/полирезистентными были 12,0% штаммов ($n = 38$), множественной лекарственной устойчивостью обладали 35,4% штаммов ($n = 112$), 17,4% имели предширокую лекарственную устойчивость ($n = 55$), 6,7% – широкую ЛУ ($n = 21$).

Вместе с тем штаммы древних и современных сублиний имели значимые различия в структуре лекарственной устойчивости (рис. 3). Среди древних штаммов не было ни одного чувствительного к противотуберкулезным препаратам, у 45,5% была обнаружена множественная ЛУ (20/44), у 43,2% – предширокая ЛУ ($n = 19$), с широкой лекарственной устойчивостью были 9,0% штаммов ($n = 4$).

Следует отметить, что клональные кластеры 94-32 и B0/W148 современных сублиний Beijing также значимо различались структурой лекарственной устойчивости. Штаммы клонального кластера Beijing 94-32 чаще были чувствительны к противотуберкулезным препаратам или

Рисунок 3. Структура лекарственной устойчивости древних и современных штаммов сублиний генотипа Beijing в Омской области

Figure 3. The structure of drug resistance of ancient and modern strains sublineages of the Beijing genotype in the Omsk region

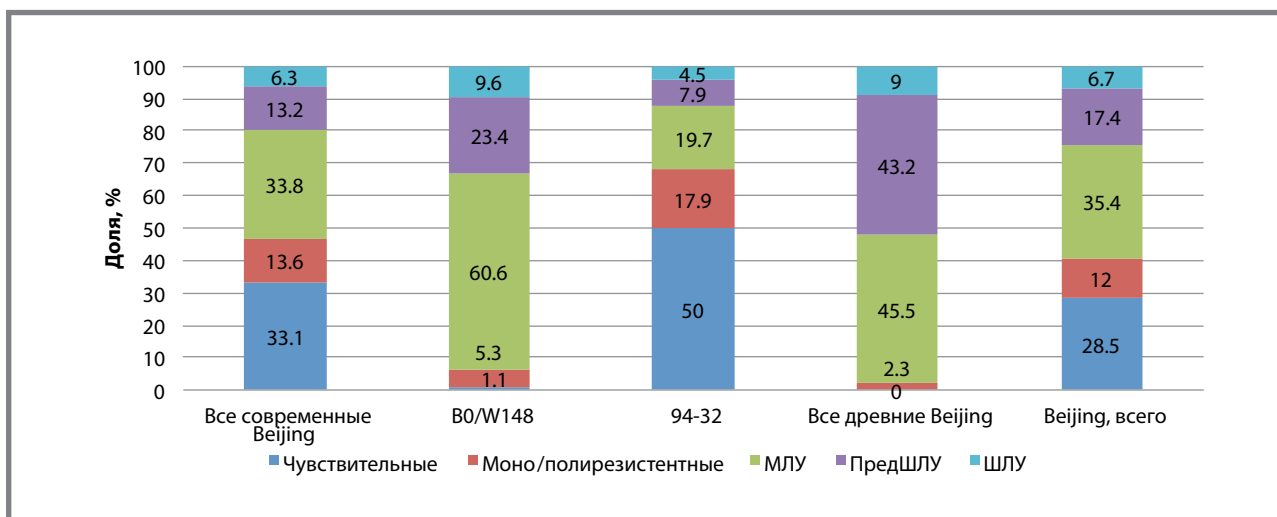


Таблица 4. Кластеризация современных и древних сублиний генотипа Beijing
Table 4. Clustering of modern and ancient sublineages of the Beijing genotype

| Кластер Cluster | Сублиния, субтип генотипа Beijing Sublineage, subtype of the Beijing genotype | Профиль MIRU-VNTR* Profile MIRU-VNTR | Количество изолятов в кластере/ The number of isolates in the cluster | Коэффициент кластеризации Clustering rate |
|--------------------|--|---|--|---|
| 1 | Древняя Ancient | 221325173533 | 24 | 0,84 |
| 2 | Древняя Ancient | 223325173423 | 10 | |
| 3 | Современная 94-32 Modern 94-32 | 223325153533 | 27 | 0,83 |
| 4 | Современная 94-32 Modern 94-32 | 223325153633 | 5 | |
| 5 | Современная 94-32 Modern 94-32 | 223325163533 | 2 | |
| 6 | Современная B0/W148 Modern B0/W148 | 223325173533 | 41 | 0,85 |
| 7 | Современная B0/W148 Modern B0/W148 | 221325173533 | 2 | |

Примечание: * 12 локусов MIRU: 2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40.
 Note: *12 loci of MIRU: 2, 4, 10, 16, 20, 23, 24, 26, 27, 31, 39, 40.

моно/полирезистентны (67,9% против 6,4%, $PR = 0,09$ [95% ДИ 0,04÷0,2]), тогда как среди кластера Beijing B0/W148 преобладали штаммы с множественной ЛУ (60,6% против 19,7%, $PR = 3,08$ [95% ДИ 2,2÷4,33], а также предширокой и широкой ЛУ (32,3% против 12,4% $PR = 2,37$ [95% ДИ 1,64÷4,34]).

Таким образом, среди штаммов древних сублиний клинически наиболее значимой предширокой и широкой лекарственной устойчивостью обладали 52,5% ($n = 23$) этих штаммов, тогда как среди штаммов современных сублиний клонального кластера B0/W148 – 33,0% ($n=31$), а кластера 94–32 – 12,4% ($n = 22$).

Большинство штаммов Beijing (90,2%; 111 из 123) входили в состав кластеров по VNTR-анализу (табл. 4). Семь кластеров включали от 2 до 41 изолята (см. табл. 4). Наиболее крупный кластер имел VNTR-профиль 223325173533 и принадлежал к современному клональному кластеру B0/W148. Среди штаммов древних сублиний обнаружено 2 кластера, включавших 24 изолята (VNTR-профиль 221325173533) и 10 изолятов (VNTR-профиль 223325173423).

Значимых различий в кластеризации штаммов древних и современных сублиний обнаружено не было ($PR = 0,98$ [95% ДИ 0,86÷1,12], что свидетельствует об активном распространении на территории Омской области штаммов *M. tuberculosis* как современных, так и древних сублиний.

Анализ пространственно-временного распределения штаммов *M. tuberculosis* в Омской области свидетельствовал о наличии эпидемиологической связи между случаями, зарегистрированными не только в разных административных округах г. Омска, но и в муниципальных районах области. Кластеры охватывали не только близлежащие населенные пункты, но и административные

территории удаленных муниципальных районов. Следует отметить, что цепочка передачи возбудителя туберкулеза в кластерах № 4, № 5 и № 7 оборвалась в 2013–2015 гг, позже новых случаев заболевания с такими VNTR-профилем обнаружено не было. В кластере № 6 в 2013–2014 гг. выявлено 56% случаев с последующим снижением количества случаев до 9 (22,0%) к 2017–2018 гг.

Для кластеров № 1 и № 2, представленных древними сублиниями генотипа Beijing, наблюдалась похожая пространственно-временная закономерность: изоляты были выделены в широком временном диапазоне от пациентов проживающих в разных частях г. Омска и в различных муниципальных районах, что отражает не недавнюю экспансию, а скорее длительную циркуляцию этих клонов в Омской области.

На протяжении изучаемого периода в Омской области прослеживается улучшение ряда эпидемиологических показателей: снижение заболеваемости населения туберкулезом, сокращение распространенности и смертности от туберкулеза, что безусловно является результатом планомерных профилактических и противоэпидемических мероприятий в регионе.

Данные нашего исследования свидетельствуют о генетическом разнообразии циркулирующих штаммов *M. tuberculosis* в Омской области, среди которых преобладает генетическое семейство Beijing (65,6%). Наиболее известные клональные кластеры относятся к генотипу Beijing и представляют российский эпидемический кластер B0/W148 и относительно менее изученный российско-среднеазиатский генотип 94-32 [11,12–14].

В нашем исследовании к кластерам современной сублинии Beijing B0/W148 и 94-32 были отнесены 94 (29,6%) и 178 (56,2%) из 273 штаммов.

Доли штаммов *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 и 94-32 с множественной ЛУ существенно

Original Articles

различались и составляли 60,6% против 19,7%, $PR = 3,08$ [95% ДИ 2,2+4,33], а также предширокой и широкой ЛУ (32,3% против 12,4% $PR = 2,37$ [95% ДИ 1,64+4,34]).

Ранее было показано, что по сравнению с другими генотипами штаммы Beijing B0/W148 демонстрируют повышенную вирулентность в модели макрофагов, способность обходить индуцированный БЦЖ иммунитет [3,4], более сильную связь с множественной лекарственной устойчивостью и повышенную трансмиссивность, хотя это и варьировало при сравнении эпидемических и спорадических штаммов, например при сравнении России, Китая и Бразилии [6,7]. Было показано, что кластер B0/W148 представляет собой «успешный» клон *M. tuberculosis* в России, циркуляция которого рассматривается как одна из причин активного распространения МЛУ штаммов *M. tuberculosis* в стране [14,15].

Штаммы кластера Beijing 94-32 повсеместно распространены в России, составляя 40–50% популяции *M. tuberculosis* семейства Beijing [14], и преобладают в странах Средней Азии, например, до 90% штаммов Beijing в Казахстане, 24,7% всех исследованных штаммов в Узбекистане, 23,8% в Таджикистане, 22,9% в Киргизстане [16,17].

В отличие от штаммов современных сублиний генотипа Beijing, циркулирующих по всему миру, древние сублинии преобладают в Японии [8] и Южной Корее [18], несколько реже встречаются в Китае [19] и Вьетнаме [20] и редко встречаются в других странах. Например, в России, где генотип Beijing составляет от 35 до 65% от общей популяции *M. tuberculosis*, древние штаммы были обнаружены примерно в 5% популяции Beijing на северо-западе России [9].

В этом смысле, неожиданной находкой нашего исследования было выявление древних штаммов

в относительно высокой доле (13,8% всей выборки Beijing) в Омской области.

Наиболее тревожным результатом этого исследования является обнаружение лекарственной устойчивости штаммов древних сублиний к большинству противотуберкулезных препаратов, почти все древние Beijing штаммы в Омской области были МЛУ (97,7%), и эта доля была выше, чем у изолятов основного российского эпидемического клона B0/W148 (93,6%). Кроме того, высокий уровень кластеризации штаммов древних сублиний ($CR = 0,84$) позволяет рассматривать их в качестве эмерджентных и потенциально эпидемических субтипов для Омской области.

Заключение

На фоне выраженной тенденции к снижению заболеваемости и смертности населения от туберкулеза в Омской области наблюдается циркуляция штаммов *M. tuberculosis*, относящихся к различным генетическим семействам и линиям с доминированием клинически и эпидемиологически значимого генотипа Beijing. В структуре данного генотипа преобладали кластеры современные сублинии B0/W148 и 94-32. Вместе с тем, распространенность штаммов древних сублиний генотипа Beijing была выше, чем в других регионах России, и имела сильную ассоциацию с предширокой и широкой лекарственной устойчивостью, что подчеркивает их эпидемический потенциал и необходимость тщательного мониторинга в системе эпиднадзора.

В совокупности наши наблюдения способствуют лучшему пониманию успешного распространения эпидемически значимых клонов генотипа Beijing и могут помочь в совершенствовании противоэпидемических мероприятий для предупреждения трансформации эпидемического процесса в эпидемию лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Литература

1. Lytras T., Kalkouni O. The global tuberculosis epidemic: turning political will into concrete action. // *Journal of Thoracic Disease*. 2018. Vol. 10, (suppl 26). P. 3149–3152.
2. Sharma A., Hill A., Kurbatova E., et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. // *Lancet Infectious diseases*. 2017. Vol. 17, № 7. P. 707–715.
3. Mokrousov I. Mycobacterium tuberculosis phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. // *Tuberculosis*. 2015. Vol. 95, (suppl 1). P. 167–176.
4. Ribeiro S.C., Gomes L.L., Amaral E.P. et al. Mycobacterium tuberculosis strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. // *Journal of Clinical Microbiology*. 2014. Vol. 52, № 7. P. 2615–2624.
5. Wiens K.E., Woyczynski L.P., Ledesma J.R., et al. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis. // *BMC Medicine*. 2018. Vol. 16, № 1. P. 196.
6. Hanekom M., van der Spuy G.D., Gey van Pittius N.C., et al. Evidence that the spread of Mycobacterium tuberculosis strains with the Beijing genotype is human population dependent. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007. Vol. 45. P. 2263–2266.
7. de Keijzer J., de Haas P.E., de Ru A.H., et al. Disclosure of selective advantages in the «modern» sublineage of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype family by quantitative proteomics. // *Molecular and Cellular Proteomics*. 2014. Vol. 13, № 10. P. 2632–45.
8. Wada T., Iwamoto T., Maeda S. Genetic diversity of the Mycobacterium tuberculosis Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. // *FEMS Microbiology Letters*. 2009. Vol. 291, № 1. P. 35–43.
9. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Phylogenetic reconstruction within mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in Northwestern Russia. // *Research in Microbiology*. 2002. Vol. 153, № 10. P. 629–637.
10. Пасечник О.А., Вязовая А.А., Дымова М.А., и др. Исходы заболевания туберкулезом в зависимости от генотипа Mycobacterium tuberculosis. // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 531–538.
11. Mokrousov I., Chernyaeva E., Vyazovaya A., et al. Rapid Assay for Detection of the Epidemiologically Important Central Asian/Russian Strain of the Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype. // *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56, № 2. e01551–17.
12. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I., et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of Mycobacterium tuberculosis. // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 9227.
13. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian «successful» clone B0/W148 of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. // *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. Vol. 50. P. 3757–3759.
14. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of Mycobacterium tuberculosis. // *Clinical Microbiology Reviews*. 2013. Vol. 26, № 2. P. 342–60.

15. Вязовая А.А., Ветров В.В., Лялина Л.В., и др. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области). // Инфекция и иммунитет. 2017. Т.7, №1. С. 34–40.
16. Skiba Y., Mokrousov I., Ismagulova G., et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study. // *Tuberculosis (Edinb)*. 2015. Vol. 95, № 5. P. 538–546.
17. Engström A., Antonenka U., Kadyrov A., et al. Population structure of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia// *BMC Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19. P. 908.
18. Shampura I.C., Lee J., Allix-Béguec C., et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a tertiary care tuberculosis hospital in South Korea. // *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. Vol. 48. P. 387–94.
19. Luo T., Comas I., Luo D., et al. Southern East Asian origin and coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family with Han Chinese. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. Vol. 112, № 26. P. 8136–8141.
20. Maeda S., Hang N.T., Lien L.T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains spreading in Hanoi, Vietnam: Beijing sublineages, genotypes, drug susceptibility patterns, and host factors. // *Tuberculosis (Edinb)*. 2014. Vol. 94, № 6. P. 649–656.

References

1. Lytras T, Kalkouni O. The global tuberculosis epidemic: turning political will into concrete action. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(Suppl 26):3149–52. doi:10.21037/jtd.2018.08.73.
2. Sharma A, Hill A, Kurbatova E, et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):707–715. doi:10.1016/S1473-3099(17)30247-5.
3. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(Suppl1):S167–S176. doi:10.1016/j.tube.2015.02.031.
4. Ribeiro SC, Gomes LL, Amaral EP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2615–2624. doi:10.1128/JCM.00498-14.
5. Wiens KE, Woyczynski LP, Ledesma JR, et al. Global variation in bacterial strains that cause tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2018;16(1):196. doi:10.1186/s12916-018-1180-x.
6. Hanekom M, van der Spuy GD, Gey van Pittius NC, et al. Evidence that the Spread of *Mycobacterium tuberculosis* Strains with the Beijing Genotype Is Human Population Dependent. *J. Clin. Microbiol*. 2011;49(7):2783. doi:10.1128/JCM.00660-11.
7. de Keijzer J, de Haas PE, de Ru AH, et al. Disclosure of selective advantages in the «modern» sublineage of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype family by quantitative proteomics. *Mol. Cell. Proteomics*. 2014;13(10):2632–45. doi:10.1074/mcp.M114.038380.
8. Wada T, Iwamoto T, Maeda S. Genetic diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family in East Asia revealed through refined population structure analysis. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;291(1):35–43. doi:10.1111/j.1574-6968.2008.01431.x.
9. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, et al. Phylogenetic reconstruction within *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Northwestern Russia. *Research in Microbiology*. 2002;153(10):629–637.
10. Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Dymova MA, et al. Tuberculosis outcomes related to the *Mycobacterium tuberculosis* genotype. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3–4):531–538 (In Russ). doi:10.15789/2220-7619-2019-3-4-531-538.
11. Mokrousov I, Chernyaeva E, Vyazovaya A, et al. Rapid Assay for Detection of the Epidemiologically Important Central Asian/Russian Strain of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(2):e01551–17. https://doi.org/10.1128/JCM.01551-17.
12. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2017;7(1):9227. doi:10.1038/s41598-017-10018-5.
13. Mokrousov I, Narvskaya O, Vyazovaya A, et al. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J Clin Microbiol*. 2012;50:3757–3759. doi:10.1128/JCM.02001-12.
14. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013;26(2):342–60. doi:10.1128/CMR.00087-12.
15. Vyazovaya AA, Vetrov VV, Lyalina LV, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains (a 15-year survey in Leningrad region, Russia). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(1):34–40. (In Russ). doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-34-40.
16. Skiba Y, Mokrousov I, Ismagulova G, et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(5):538–546. doi:10.1016/j.tube.2015.04.012.
17. Engström A, Antonenka U, Kadyrov A, et al. Population structure of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia. *BMC Infect. Dis*. 2019;19:908. doi.org/10.1186/s12879-019-4480-7.
18. Shampura IC, Lee J, Allix-Béguec C, et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a tertiary care tuberculosis hospital in South Korea. *J Clin Microbiol*. 2010;48(2):387–394. doi:10.1128/JCM.02167-09/
19. Luo T, Comas I, Luo D, et al. Southern East Asian origin and coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family with Han Chinese. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(26):8136–8141. doi:10.1073/pnas.1424063112.
20. Maeda S, Hang NT, Lien LT, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains spreading in Hanoi, Vietnam: Beijing sublineages, genotypes, drug susceptibility patterns, and host factors. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(6):649–656. doi:10.1016/j.tube.2014.09.005.

Об авторах

- **Оксана Александровна Пасечник** – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения Омского государственного медицинского университета, 644050, г. Омск, проспект Мира, 9. +7 (906)-197-41-87, opasechnik@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-1144-5243
- **Анна Александровна Вязовая** – к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812)-233-21-49, annavyazovaya@pasteur.org. https://orcid.org/0000-0001-9140-8957.
- **Алексей Игоревич Блох** – ассистент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета. +7 (3812)-650-654, spy_spirit@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-0756-2271.
- **Ирина Владимировна Ярусова** – заведующая централизованной бактериологической лабораторией Клинического противотуберкулезного диспансера, г. Омск. +7 (3812)-421-311, i.v.yarusova@mail.ru.
- **Марина Петровна Татаринцева** – главный врач Клинического противотуберкулезного диспансера, г. Омск. +7 (3812)-424-486, mara_mayri@mail.ru.
- **Игорь Владиславович Мокроусов** – д. б. н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург. +7 (812)-233-21-49, imokrousov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-5924-0576.

Поступила: 02.06.2020. Принята к печати: 02.08.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Oksana A. Pasechnik** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Public Health, Omsk State Medical University, 9 Mira Avenue, Omsk, 644050, Russia. +7 (906)-197-41-87, opasechnik@mail.ru https://orcid.org/0000-0003-1144-5243
- **Anna A. Vyazovaya** – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher in Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, Russia. +7 (812)-233-21-49, annavyazovaya@pasteur.org. https://orcid.org/0000-0001-9140-8957.
- **Alexey I. Bloch** – Assistant in Department of Epidemiology of Omsk State Medical University. +7 (3812)-650-654, spy_spirit@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-0756-2271
- **Irina V. Yarusova** – Head of the Centralized Bacteriological Laboratory of Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russian Federation. +7 (3812)-421-311, i.v.yarusova@mail.ru
- **Marina P. Tatarintseva** – Head doctor of Clinical Tuberculosis Dispensary, Omsk, Russian Federation. +7 (3812)-424-486, mara_mayri@mail.ru.
- **Igor V. Mokrousov** – Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, Russia. +7 (812)-233-21-49, imokrousov@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-5924-0576

Received: 02.06.2020. Accepted: 02.08.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.