

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям

О. Б. Огарков*, Е. Д. Савилов, С. Н. Жданова

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»,
г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Глобализация эпидемического процесса требует совершенствования надзора за инфекционными болезнями, в частности за туберкулезом. Методы молекулярного и геномного анализа являются наиболее информативными подходами, способными принципиально изменить процесс управления этим заболеванием. **Цель.** Обосновать необходимый и достаточный объем молекулярных исследований для выявления большинства эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза на территории России и стран бывшего СССР. **Выводы.** Генетические линии L2 (Beijing) и L4 (Euro-American) охватывают более 95% всех эпидемических генотипов возбудителя туберкулеза на территории России и стран бывшего СССР. Разработка экспресс-тестов, совместимых с глобальными данными по геномному полиморфизму, позволит проводить эпидемиологический анализ вспышек туберкулезной инфекции внутри страны и выявлять случаи «заноса» новых генотипов извне.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиологический надзор, молекулярные методы, геномные исследования

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Огарков О. Б., Савилов Е. Д., Жданова С. Н. Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(6):155-161. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Благодарность

Авторы выражают благодарность д. б. н. И. В. Мокроусову, заведующему лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, за обсуждение статьи и критические замечания.

Epidemiological Surveillance of Tuberculosis: from Molecular Methods to Genomic Studies

OB Ogarkov**, ED Savilov, SN Zhdanova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Relevance. The globalization of the epidemic process requires improved surveillance of infectious diseases, in particular tuberculosis. Methods of molecular and genomic analysis are the most informative approaches that can radically change the management of this disease. **Aims.** To substantiate the necessary and sufficient volume of molecular studies for the exhaustive detection of most epidemic genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and the countries of the former USSR. **Conclusions.** Genetic lines L2 (Beijing) and L4 (Euro-American) cover more than 95% of all epidemic genotypes of *M. tuberculosis* in Russia and the countries of the former USSR. The development of rapid tests compatible with global data on genomic polymorphism will make it possible to conduct an epidemiological analysis of tuberculosis outbreaks within the country and to differ from cases of transborder transmission of new genotypes outside.

Keywords: tuberculosis, epidemiological surveillance, molecular methods, genomic studies

No conflict of interest to declare.

For citation: Ogarkov OB, Savilov ED, Zhdanova SN. Epidemiological surveillance of tuberculosis: from molecular methods to genomic studies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):155-161 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161>

Acknowledgements

The authors are grateful to Dr. Sci. (Biol.) I. V. Mokrousov, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Institute Pasteur for discussion of the article and critical comments.

* Для переписки: Огарков Олег Борисович, д. м. н., г. н. с., зав. отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ©Огарков О. Б. и др.

** For correspondence: Ogarkov Oleg B., Dr. Sci. (Med.), Chief Scientist, Head of Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ©Ogarkov OB, et al.

На сегодняшний день традиционные эпидемиологические подходы для оценки состояния здоровья, опирающиеся во многом на описательные методы, достигли пределов своей эффективности, что связано с «локальным» уровнем решения задач (населенный пункт, регион, редко страна) и за относительно небольшие отрезки времени на этих же «локальных» территориях. Современные направления эпидемиологии расширяются за счет перехода на качественно новые уровни анализа и обобщений при организации надзора за инфекционной патологией. Последствия всеобщей человеческой интеграции определяют черты новой парадигмы в эпидемиологии, которая обозначена как «глобализация и эпидемический процесс» [1]. В частности, практически ежегодно выявляются новые инфекции, чему, помимо изменения образа жизни населения, способствуют успехи лабораторной диагностики и совершенствование эпидемиологического надзора (ЭН).

Одно из таких развивающихся направлений – молекулярная эпидемиология (МЭ), важнейшей задачей которой является использование достижений молекулярной биологии для установления эпидемиологических связей при отдельных заболеваниях, вспышках и вплоть до оценки развития глобальных эпидемий, что способствует установлению групп, объектов и территорий риска по конкретному возбудителю. Внедрение в профилактическую медицину молекулярного моделирования эволюционных событий позволяет отслеживать исторические пути возникновения и распространения заболеваний инфекционной природы, а также прогнозировать движение этой группы патологии в долгосрочной перспективе. Молекулярная эпидемиология стремительно развивается и за относительно небольшой срок достигла феноменальных успехов – от использования данных об отдельных мутациях в генах до результатов полномасштабных геномных и постгеномных исследований, что нашло отражение в фундаментальном труде ведущих отечественных эпидемиологов «Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней» [2]. Более того, молекулярная эпидемиология уже представлена в качестве самостоятельного раздела в цикле лекций по общей эпидемиологии, вышедших в 2020 г. [3].

Таким образом, молекулярная эпидемиология становится неотъемлемой частью современных эпидемиологических исследований. Намечившийся в молекулярной биологии переход от молекулярных методов к геномным исследованиям, все больше затрагивает и молекулярную эпидемиологию. Накопленные результаты фундаментальных исследований и опыт их использования в ЭН за отдельными инфекциями постоянно требуют критического переосмысления и оценки перспектив, чему и посвящен представленный ниже обзор литературы.

Использование все более мощных методов молекулярной биологии для характеристики

патогенов стало стандартным компонентом ЭН за инфекционными заболеваниями в США и странах Евросоюза (ЕС). Пандемия новой коронавирусной инфекции значительно ускорила процессы трансляции молекулярных данных о геноме возбудителя в клиническую и эпидемиологическую практики. Включение молекулярного генотипирования в эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями и обеспечение готовности к эпидемиям на уровне ЕС активно обсуждается Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (ECDC) с заинтересованными сторонами с 2007 г. [4]. К настоящему моменту ECDC разработан ряд концептуальных документов, считающих приоритетным генотипирование 12 возбудителей инфекционных заболеваний, включая туберкулез (ТБ) [4]. В рамках этой дорожной карты в 2019 г. ECDC опубликовали стратегический план по интеграции молекулярной и геномной идентификации наиболее важных патогенов [5]. К настоящему моменту в 26 европейских странах используется молекулярное генотипирование в эпидемиологическом надзоре за туберкулезом [6], при этом в 9 странах применяется полногеномное секвенирование (WGS). Внедрение комплексного молекулярного эпидемиологического наблюдения (Integrated Molecular Surveillance – IMS), по мнению ECDC, имеет первостепенное значение для улучшения контроля за ТБ [4]. IMS рассматривается как система по автоматическому включению результатов генотипирования в национальные системы эпидемиологического надзора за ТБ в странах-участниках.

Разработка методов типирования, позволяющих разделить штаммы на отдельные варианты, продемонстрировала для ЭН за туберкулезом невиданные до этого возможности. Первые попытки дифференцировать изоляты были основаны на фаговом типировании [7], однако этот подход не получил широкого распространения и был достаточно быстро заменен генетическими методами. Изначально генетическим подходом, примененным в молекулярной эпидемиологии туберкулеза, был метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP) с гибридизацией генома микобактерий туберкулеза (МБТ) с ДНК повторяющегося мобильного элемента IS6110 [8]. Вторым методом следует считать сполитипирование, основанное на анализе полиморфизма хромосомного локуса DR (англ. Direct Repeat — прямой повтор), содержащего варьирующее число коротких прямых повторов длиной 36 п.н., разделенных уникальными последовательностями (спейсерами) длиной от 34 до 41 п.н. [9,10].

Развитие методов молекулярной эпидемиологии непосредственно связано с историей открытия генетического семейства МБТ генотипа Beijing, первоначально известного как W-штамм. В Нью-Йорке (США) с января 1989г. по апрель 1990 г.

было выявлено 18 случаев лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза (резистентного к изониазиду и стрептомицину) среди ВИЧ-инфицированных [11]. Затем вспышки ЛУ туберкулеза были зарегистрированы в других 23 штатах США. Молекулярно-генетические исследования ТБ в Юго-Восточной Азии (и в первую очередь в Китае), выявили, что преобладающий там штамм Beijing идентичен W-генотипу, выявленному в США. Все штаммы этого генотипа характеризовались схожей копийностью повтора IS6110 при RFLP-анализе и делецией «спейсеров» 1–34 при сполиготипировании [12,13]. В России этот генотип первоначально был обнаружен на северо-западе страны и назван В0 на основе данных профиля IS6110-RFLP [14].

Следующим системным шагом в развитии молекулярной эпидемиологии туберкулеза следует считать метод анализа крупных делеций в геноме возбудителя ТБ, показавший адаптированность отдельных генотипов к популяции хозяина в конкретных географических границах [15–17]. В настоящее время наиболее широко распространенным подходом к идентификации генотипов возбудителя ТБ, ставшим международным стандартом и рекомендованным ВОЗ [18], стал метод MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive units- variable number of tandem repeats – микобактериальные вкрапленные повторяющиеся единицы-переменное число tandemных повторов) генотипирования по 24 локусам [19].

Молекулярное генотипирование МБТ все чаще используется в ЭН за туберкулезом. В США и 9 европейских странах начат системный переход от методов исследования фрагментов генов возбудителя сполиготипированием и MIRU-VNTR к исчерпывающему анализу всего генома, т.е. WGS (Whole Genome Sequencing – полногеномное секвенирование) [6].

С точки зрения медицинской микробиологии и эпидемиологии, WGS сочетает в себе два решающих преимущества по сравнению с другими молекулярными методами. С одной стороны, WGS обеспечивает обнаружение максимально возможного различия между штаммами. Этот метод рассматривается как окончательный инструмент для эпидемиологического маркирования бактерий и других патогенов человека [5]. С другой стороны, WGS позволяет проанализировать полные геномные характеристики инфекционных патогенов, включая набор генов, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам (резистом), и генов, связанных с вирулентностью штаммов (вирулом). Ключевыми проблемами методологии, решаемыми на современном этапе, являются: увеличение скорости получения данных; автоматизация и упрощение анализа при интерпретации данных; снижение стоимости [20].

В последнее десятилетие во многих отраслях медицины стали применяться технологии WGS и секвенирования следующего поколения (Next

generation sequencing – NGS). Точного определения NGS не существует, но есть несколько его особенностей. Если WGS – это во всех случаях секвенирование всего генома изучаемого организма, например МБТ, то NGS может исследовать целевую группу генов, например генов резистентности, амплифицированную с помощью ПЦР из ДНК клинического материала, в частности, из мокроты. Таким примером является тест-система Deeplex MycTB производства компании GenoScreen (Франция), основанная на ПЦР-амплификации 24 ДНК-мишеней с последующим NGS анализом ампликонов (Targeted NGS Amplicon Sequencing) и автоматизированной компьютерной интерпретацией результатов.

К сожалению, страны с ограниченными ресурсами при достаточно высоком бремени ТБ, такие как Россия, очень далеки даже от частичного внедрения этих методов в рутинную работу национальных референс-центров, не говоря уже о региональных лабораториях [21]. В отличие от подхода, предполагающего тотальный WGS-анализ всех изолятов, в некоторых европейских странах рассматривается и упрощенный подход к отслеживанию распространения МБТ, в том числе и трансграничного переноса. Предлагается использование мультиплексной аллель-специфической ПЦР для одновременного анализа нескольких штамм/кластер-специфических SNP с последующим разделением в агарозном геле [22,23]. При этом новые штаммы с необычным ПЦР-профилем обязательно исследуются с помощью WGS. Этот подход позволяет отличать эпидемическое распространение новых завозных штаммов, связанных с миграцией населения, от распространения эндемичных вариантов МБТ [21,23].

Исследования молекулярной эпидемиологии туберкулеза в России не имеют системного характера и проводятся отдельными научно-исследовательскими лабораториями. За последние 20 лет собрана единая картина распространения и эволюции ТБ на территории Российской империи, Советского Союза и стран постсоветского пространства путем филогенетической реконструкции движения современных эпидемических генотипов МБТ.

Молекулярно-эпидемиологические данные о возбудителе ТБ, полученные в разных регионах России и ближнем зарубежье, свидетельствуют о гетерогенности циркулирующей популяции МБТ и ее локальных особенностях. Прослеживается устойчивая тенденция к сохранению неблагоприятной эпидемиологической ситуации по ТБ, поддерживаемая распространением штаммов МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) различных генотипов в отдельных регионах России, а также в странах СНГ и бывшего СССР [24–33].

Общая картина распределения основных генотипов МБТ по данным MIRU-VNTR и сполиготипирования в Европейской части России и прилегающих

к ней территорий Европы и Азии характеризуется доминированием штаммов генотипа Beijing, относящихся к L2 линии по глобальной классификации [34,35]. Второй большой группой, называемой Евро-Американской, являются штаммы МБТ, принадлежащие к линии L4 [34,35], включающей генотипы Ural, LAM, T, Haarlem, S и ряд других [28–29,36]. С точки зрения глобальной филогении, распространение двух генетических линий между Европейской и Азиатской частями России принципиально не отличается [28–31,37–40], хотя и сопровождается вариациями, достигающими 15% на отдельных территориях РФ [24–33].

Ключевым отличием эпидемиологического ландшафта ТБ в России и странах бывшего СССР от соседних стран является его удивительная однородность на всем протяжении территории бывшего СССР и относительная «молодость» основных эпидемических генотипов МБТ. Двадцатилетняя дискуссия и совместная работа основных научных групп, исследующих молекулярную эпидемиологию ТБ в стране [24–33], привела к ряду выводов, которые могут быть постулированы следующими тезисами. Основные эпидемические клоны генотипа Beijing (L2 линия), относящихся к группе «современных» B0/W148 и CAR (Central Asian Russian) [31,41] получили распространение в Советском Союзе к середине XX века в связи с массовым освобождением заключенных из системы ГУЛАГ [38,39]. При этом в ряде регионов страны обнаружены «реликтовые» клоны генотипа Beijing, относящиеся к группе «древних» [42], имеющих локальное эпидемиологическое значение в силу высоких вирулентности и частоты МЛУ/ШЛУ среди них. По всей видимости, основным механизмом распространения и закрепления эпидемических субтипов генотипа Beijing на «новых» для него территориях России являются масштабные миграционные процессы, связанные с перемещением больших масс населения [38,39,41]. При отсутствии масштабных миграционных процессов распространение новых эпидемических субтипов генотипа Beijing происходит, вероятно, существенно медленнее и преимущественно среди детского населения [43]. Относительно небольшая миграция населения между странами не приводит к значимому трансграничному движению Beijing (L2) и Евро-Американских генотипов (L4) [44]. В то же время резко изменившиеся после распада Советского Союза условия жизни людей в Восточной Европе приводят к быстрому распространению отдельных клонов Евро-Американской линии, в частности, отдельных МЛУ клонов генотипа Ural [36], ранее считавшегося маловирулентным [45]. Сохранение активной циркуляции «реликтовых» генотипов («древний» Beijing (L2) [42] на территории Бурятии,

и генотип S (L4) на территории Якутии [46]) свидетельствует о том, что до массового распространения в XX веке основных эпидемических клонов генотипа Beijing (L2), спектр генотипов в России и Европе того времени был схожим и определялся преобладанием клонов Евро-Американской линии (L4).

Таким образом, имеющийся опыт ретроспективной оценки эпидемиологической значимости отдельных генотипов МБТ, циркулирующих в России, позволяет сформулировать требования к методике массового скрининга штаммов возбудителя ТБ для эпидемиологического надзора.

На уровне первичного скрининга МБТ в России и в сопредельных с ней странах постсоветского пространства необходимым и достаточным представляется ограничиться только двумя генетическими линиями, охватывающими более 95% всех генотипов, циркулирующих в стране и большинстве пограничных государств. Это линии L2 (Beijing) и L4 (Euro-American).

Масштабный анализ генотипов необходимо ориентировать на эпидемические кластеры (субтипы), в первую очередь ответственные за распространение МЛУ/ШЛУ туберкулеза.

Необходимо предусмотреть совместимость используемого метода первичного скрининга с WGS подходом для преемственности результатов и возможности проведения эпидемиологического анализа с глобальными данными в случае «заноса» новых генотипов.

Вышеизложенное свидетельствует, что всем требованиям молекулярных методов ЭН отвечает только один метод – определение однонуклеотидного полиморфизма (SNP, single nucleotide polymorphism), называемого авторами SNP-баркодированием, позволяющего масштабировать молекулярное исследование на любую глубину, вплоть до тотального исследования генома МБТ методом WGS [34,35].

Заключение

Вполне очевидно, что развитие молекулярных методов ЭН за туберкулезной инфекцией в обозримом будущем приведет к слиянию эпидемиологических и клинических методов, как это произошло на наших глазах во время пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом междисциплинарный характер взаимодействия эпидемиологии с другими научными дисциплинами [47] уже в ближайшее время потребует создания системы комплексного анализа молекулярных данных, в том числе WGS, позволяющей в максимально короткие сроки транслировать эти новые знания для использования их в ЭН и практической медицине.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00280).

Литература

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 4 - С. 4–10.
2. Брико Н.И., Онищенко В.И., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство» 2019. Т.1. С.46.

3. Савилов Е. Д. Общая эпидемиология: курс лекций. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство». 2020. 432 с.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016–19. Stockholm: ECDC; 2016. ISBN 978-92-9193-884-1 Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf>. 3 April. 2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations. 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019. ISBN 978-92-9498-310-7. doi: 10.2900/805317
6. Andrés M, van der Werf M.J., Ködmön C., et al. Survey study group. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLoS One*. 2019;14(3):e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080.
7. Rado T.A., Bates J.H., Engel H.W., et al. World Health Organization studies on bacteriophage typing of mycobacteria. Subdivision of the species *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1975;111(4):459–68. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.459.
8. Cave M.D., Eisenach K.D., McDermott P.F., et al. IS6110: conservation of sequence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex and its utilization in DNA fingerprinting. *Mol. Cell Probes*. 1991;5(1):73–80. doi: 10.1016/0890-8508(91)90040-q.
9. Groenen P.M., Bunschoten A.E., van Soolingen D., van Embden J.D. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method. *Mol. Microbiol.* 1993;10(5):1057–65. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00976.x.
10. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 1997. 35(4):907–14. doi: 10.1128/jcm.35.4.907-914.1997.
11. Edlin B.R., Tokars J.L., Grieco M.H., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1992. 4:326(23):1514–21. doi: 10.1056/NEJM199206043262302.
12. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration in the dnaA-dnaN region. *Tuber. Lung. Dis.* 1998. 79(1):31–42. doi: 10.1054/tuld.1998.0003
13. Bifani P.J., Mathema B., Kurepina N.E., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol.* 2002. 10(1):45–52. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6.
14. Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Оттен Т. Ф., Вишневецкий Б. И. Генетическое маркирование полурецидивных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России. // Туберкулез и болезни легких. 1999. - № 1. - С. 39–41
15. Hirsh A.E., Tsolaki A.G., DeRiemer K., et al. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004. 6:101(14):4871–6. doi: 10.1073/pnas.0305627101.
16. Tsolaki A.G., Hirsh A.E., DeRiemer K., et al. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004 6:101(14):4865–70. doi: 10.1073/pnas.0305634101.
17. Gagneux S., DeRiemer K., Van T., et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006. 21;103(8):2869–73. doi: 10.1073/pnas.0511240103.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. ISBN 978-92-9193-237-5 ISSN 1635-270X DOI 10.2900/37573
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 2006. 44(12):4498–510. doi: 10.1128/JCM.01392-06
20. Struelens M. J., Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill.* 2013. 18(4):pii=20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en
21. Mokrousov I. Current topics of molecular mycobacteriology. *Infect. Genet. Evol.* 2019.73:132–138. doi: 10.1016/j.meegid.2019.04.027.
22. Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A., et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003. 22(6):342–8. doi: 10.1007/s10096-003-0944-0.
23. García De Viedma, D., Pérez-Lago, L. The evolution of genotyping strategies to detect, analyze, and control transmission of tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2018. 6(5), 6–5. doi:10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016
24. Дымова М. А., Ляшенко А. А., Потейко П. И. и др. Генетическое разнообразие штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Харьковской области Украины // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 19–23.
25. Умпелева Т. В., Кравченко М. А., Еремеева Н. И. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 21–28.
26. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res.* 2012. №22(4). P. 735–45. doi: 10.1101/gr.128678.111.
27. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.* 2014. № 46. P. 279–286. doi: 10.1038/ng.2878
28. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012. № 7(7). e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
29. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012. Vol.50, №11. P. 3757–3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12.
30. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012. №7. e41318. doi:10.1371/journal.pone.0041318.
31. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. № 26. P. 342–360.
32. 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, Suppl 1:167–176.
33. Zhdanova S., Heysell SK, Ogarkov O, et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.* 2013. 19(10):1649–52. doi: 10.3201/eid1910.121108.
34. Coll F, McNamee R, Guerra-Assunção JA, et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat Commun.* 2014;5:4812. doi: 10.1038/ncomms5812.
35. Napier G, Campino S, Merid Y, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med.* 2020. 12(1):114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3.
36. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018. 19(1):762. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3
37. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Степаненко Л. А. и др. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления геномного типа Пекин *Mycobacterium tuberculosis*. // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 2 (78). – С. 194–197.
38. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Реконструкция эпидемической истории «Пекинского» геномного типа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполготипирования. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 25–29.
39. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения пекинского геномного типа *M. tuberculosis* в XX в. // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 3. – С. 57–62.
40. Огарков О. Б., Медведева Т. В., Зозю Т. и др. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38.
41. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple Assay for Detection of the Central Asia Outbreak Clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype. *J. Clin. Microbiol.* 2019. 25;57(7):e00215–19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.
42. Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, et al. Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia. *Emerg Microbes Infect.* 2021.10(1):1691–1701. doi: 10.1080/22221751.2021.1967704.
43. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К. и др. Моделирование эпидемического распространения геномного типа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 40–47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47
44. Zhdanova S, Mokrousov I, Orlova E, et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis.* 2022. 69(5):e1800–e1814. doi: 10.1111/tbed.14515
45. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.* 2012. 12(4):619–29. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.026.
46. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Алексеева Г. И. и др. Генетическое разнообразие изолятов микобактерий туберкулеза из республики Саха (Якутия), Россия. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2016. – Т. 34, № 2. – С. 43–48.
47. Савилов Е. Д., Брико Н. И., Круликовский А. И. Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 3. – С. 230–237. doi: 10.15690/vramn2011

References

1. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. Globalizatsiya i epidemicheskiy protsess // *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni*. 2010. 4: 4–10 (In Russ.).
2. Briko N.I., Onishchenko V.I., Pokrovskiy V.I. *Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh bolezney*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2019 V.1. P.46 (In Russ.).

3. Savilov E.D. Obshchaya epidemiologiya: kurs lektsiy. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2020:432 (In Russ.).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016–19. Stockholm: ECDC; 2016. ISBN 978-92-9193-884-1. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf>. 3 April. 2023
5. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations 2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019. ISBN 978-92-9498-310-7. doi:10.2900/805317
6. Andrés M, van der Werf M.J., Ködmön C., et al. Survey study group. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLoS One*. 2019; 13(14):e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080.
7. Rado T.A., Bates J.H., Engel H.W., et al. World Health Organization studies on bacteriophage typing of mycobacteria. Subdivision of the species *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1975; 111(4):459–68. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.459.
8. Cave M.D., Eisenach K.D., McDermott P.F., et al. IS6110: conservation of sequence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex and its utilization in DNA fingerprinting. *Mol. Cell Probes*. 1991; 5(1):73–80. doi: 10.1016/0890-8508(91)90040-q.
9. Groenen P.M., Bunschoten A.E., van Soolingen D., van Embden J.D. Nature of DNA polymorphism in the direct repeat cluster of *Mycobacterium tuberculosis*; application for strain differentiation by a novel typing method. *Mol. Microbiol*. 1993;10(5):1057–65. doi: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00976.x.
10. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol*. 1997;35(4):907–14. doi: 10.1128/jcm.35.4.907-914.1997.
11. Edlin B.R., Tokars J.I., Grieco M.H., et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*. 1992; 4:326(23):1514–21. doi: 10.1056/NEJM199206043262302.
12. Kurepina N.E., Sreevatsan S., Plikaytis B.B., et al. Characterization of the phylogenetic distribution and chromosomal insertion sites of five IS6110 elements in *Mycobacterium tuberculosis*: non-random integration by a novel typing method. *Mol. Microbiol*. 1998; 79(1):31–42. doi: 10.1054/tuld.1998.0003
13. Bifani P.J., Mathema B., Kurepina N.E., Kreiswirth B.N. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol*. 2002; 10(1):45–52. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6.
14. Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Otten T.F., Vishnevskii B.I. Genetic marking of polyresistant mycobacterium tuberculosis strains isolated in the north-west of Russia. *Probl. Tuberk*. 1999;3(3):39–41 (In Russ.).
15. Hirsh A.E., Tsolaki A.G., DeRiemer K., et al. Stable association between strains of *Mycobacterium tuberculosis* and their human host populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004;101(14):4871–6. doi: 10.1073/pnas.0305627101.
16. Tsolaki A.G., Hirsh A.E., DeRiemer K., et al. Functional and evolutionary genomics of *Mycobacterium tuberculosis*: insights from genomic deletions in 100 strains *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2004;101(14):4865–70. doi: 10.1073/pnas.0305634101.
17. Gagneux S., DeRiemer K., Van T., et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006;103(8):2869–73. doi: 10.1073/pnas.0511240103.
18. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance in Europe 2009*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. ISBN 978-92-9193-237-5 ISSN 1635-270X DOI 10.2900/37573
19. Supply P., Allix C., Lesjean S., et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol*. 2006;44(12):4498–510. doi: 10.1128/JCM.01392-06
20. Struelens M. J., Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill*. 2013;18(4):pii=20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en
21. Mokrousov I. Current topics of molecular mycobacteriology. *Infect. Genet. Evol*. 2019;73:132–138. doi: 10.1016/j.meegid.2019.04.027.
22. Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A., et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2003;22(6):342–8. doi: 10.1007/s10096-003-0944-0.
23. García De Viedma D., Pérez-Lago L. The evolution of genotyping strategies to detect, analyze, and control transmission of tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2018;6(5):6–5. doi:10.1128/microbiolspec.MTBP-0002-2016
24. Dymova M.A., Filipenko M.L., Lyashenko A.A., et al. genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011. T. 26. № 1. С. 21–26 (In Russ.). DOI: 10.103103/S0891416811010022
25. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Ereemeeva N.I., et al. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Ural region, Russia. *Infectcia i imunitet*. 2013;3(1):21–28 (In Russ.).
26. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia. *Genome Res*. 2012;22(4):735–45. doi: 10.1101/gr.128678.111.
27. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet*. 2014;46:279–286. doi: 10.1038/ng.2878
28. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012;7(7):e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
29. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., et al. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(11):3757–3759. doi: 10.1128/JCM.02001-12.
30. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., et al. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*. 2012;7:e41318. doi:10.1371/journal.pone.0041318.
31. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013;(26):342–360.
32. 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(1):S167–176.
33. Zhdanova S., Heyssel S.K., Ogarkov O., et al. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis*. 2013;19(10):1649–52. doi: 10.3201/eid1910.121108.
34. Coll F, McNeerney R, Guerra-Assunção JA, et al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat Commun*. 2014;5:4812. doi: 10.1038/ncomms5812.
35. Napier G, Campino S, Merid Y, et al. Robust barcoding and identification of *Mycobacterium tuberculosis* lineages for epidemiological and clinical studies. *Genome Med*. 2020;12(1):114. doi: 10.1186/s13073-020-00817-3.
36. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018;19(1):762. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3
37. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., et al. The deletion analysis of RD105 is a useful tool in the evaluation of Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bulletin of the BSC SB RAS*. 2011;2(78):194–197 (In Russ.).
38. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former soviet countries using spoligotyping *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011;26(3):120–125 (In Russ.).
39. Sinkov V.V., Savilov E.D., Ogarkov O.B. 2012. Epidemiology of tuberculosis in Russia: molecular and historical evidence in support of dissemination of the *M. tuberculosis* Beijing genotype in the 20th century. *Probl. Tuberk. Bolez. Legk*. 2012(3):57–62 (In Russ.).
40. Ogarkov O., Medvedeva T., Zozio T., et al. Molecular typing of the tuberculosis strains in Irkutsk region (East Siberia) in 2000–2005. 2007. *Molecular Medicine* 2(2):33–38 (In Russ.).
41. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., et al. Simple Assay for Detection of the Central Asia Outbreak Clade of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype. *J. Clin. Microbiol*. 2019;25(7):e00215–19. doi: 10.1128/JCM.00215-19.
42. Vinogradova T, Dogonadze M, Zabolotnykh N, et al. Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1691–1701. doi: 10.1080/22221751.2021.1967704.
43. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Vinokurova M.K., Alekseeva G.I., Kravchenko A.F., Savilov E.D. Simulation of epidemic transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sakha Republic (Yukutia). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(7):40–47 (In Russ.).DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47
44. Zhdanova S, Mokrousov I, Orlova E, et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis*. 2022;69(5):e1800–e1814. doi: 10.1111/tbed.14515
45. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol*. 2012;12(4):619–29. doi: 10.1016/j.meegid.2011.09.026.
46. Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Sinkov V.V., et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the republic of Sakha (Yakutia), Russia *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;31(2):51–57 (In Russ.).
47. Savilov E.D., Briko N.I., Krutikovskiy A.I. Formation of Cross-Disciplinary Interaction of Epidemiology and Pathological Physiology during Post-Nonclassical Development of Science. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2022;77(3):230–237 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn2011

Об авторах

- **Олег Борисович Огарков** – д. м. н., главный научный сотрудник, зав. отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ORCID 0000-0002-3168-1983
- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д. м. н., главный научный сотрудник, профессор, отдел эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9217-6876.
- **Светлана Николаевна Жданова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск. +7 (914) 876-44-15, svetnii@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-9700.

Поступила: 27.06.2023. Принята к печати: 14.07.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), Chief Scientist, Head of Department of Epidemiology and Microbiology Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (964) 225-52-58, obogarkov@sbamsr.irk.ru. ORCID 0000-0002-3168-1983.
- **Eugeny D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology and Microbiology Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (914) 875-99-19, savilov47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9217-6876.
- **Svetlana N. Zhdanova** – Dr. Sci. (Med.), Leader Scientist Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia. +7 (914) 876-44-15, svetnii@mail.ru. ORCID 0000-0001-7160-9700.

Received: 27.06.2023. Accepted: 14.07.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.