

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В МОНГОЛИИ И ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ: ДВА НЕЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ДОМИНИРУЮЩИХ ШТАММОВ

С.Н. Жданова¹, М.В. Бадлеева², Хромова П.А.¹, О.Б. Огарков¹, Е.А. Орлова¹

¹ ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, Россия

Резюме. Монголия и Россия входят в группу стран с высоким бременем туберкулеза (ТБ). На территориях Восточной Сибири, граничащих с Монголией, распространенность ТБ, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), значительно превышает аналогичные показатели в европейской части России. В отличие от Монголии для территорий Восточной Сибири характерна высокая распространенность ВИЧ-инфекции. Широкое сотрудничество и культурный обмен между странами не исключает возможности трансграничной передачи *M. tuberculosis*. Если ВИЧ-инфекция не имеет эпидемиологического значения для Монголии в настоящий момент, то ТБ по обе стороны границы имеет схожую распространенность. Цель: оценка трансграничного распространения *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и регионах Восточной Сибири по молекулярно-генетическим данным. **Материалы и методы.** Методом MIRU-VNTR по 24 локусам проведено исследование 1045 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных на территории Монголии (291) и трех регионов Восточной Сибири (754). Субтип CC2/W148 идентифицировали по наличию специфической делеции в гене *kdpD*, субтип CC1 — по SNP в гене *pkv17* в позиции 1887060. Филогенетический анализ полученных MIRU-VNTR паттернов проведен путем построения древ UPGMA и максимального правдоподобия. **Результаты.** Генотип Beijing присутствовал в 75,3% (219/291) коллекции из Монголии и 69,0% (520/754) — из Восточносибирских регионов России. Общими минорными являются генотипы LAM (11,0 и 15,1%), T (10,3 и 4,5%) и Haarlem (1,4 и 2,4%) соответственно в Монголии и Восточной Сибири. Только в российской выборке обнаружены генотипы S (1,3%) и Ural (5,0%). Основные эпидемические субтипы Beijing каждой из стран относились к разным клональным комплексам (CC): монгольские штаммы Beijing в преобладающем количестве имели профили 342-32, 3819-32, 1773-32 MLVA типов и относились к субтипу CC4; российские штаммы Beijing в основном принадлежали к субтипам CC1 (43,7% — 227/520) и CC2/W148 (34,8% — 181/520). Уровень и модели распространения МЛУ штаммов значи-

Адрес для переписки:

Жданова Светлана Николаевна
664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека.
Тел.: 8 (395) 220-76-36. Факс: 8 (395) 220-76-36.
E-mail: svetnii73@gmail.com

Contacts:

Svetlana N. Zhdanova
664003, Russian Federation, Irkutsk, Timiryazeva str., 16,
Scientific Center for Family Health and Human
Reproduction Problems.
Phone: +7 (395) 220-76-36. Fax: +7 (395) 220-76-36.
E-mail: svetnii73@gmail.com

Для цитирования:

Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., Огарков О.Б., Орлова Е.А.
Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной
лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два
независимых процесса распространения доминирующих штаммов //
Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 2. С. 337–348. doi: 10.15789/2220-
7619-MEO-1368

Citation:

Zhdanova S.N., Badleeva M.V., Khromova P.A., Ogarkov O.B., Orlova E.A.
Molecular epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in Mongolia and
Eastern Siberia: two independent dissemination processes for dominant
strains // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2021, vol. 11, no. 2, pp. 337–348. doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368

тельно отличались в Монголии и Восточной Сибири. Моделирование диссеминации эпидемических вариантов возбудителя свидетельствует о крайне незначительном вкладе явления трансграничной передачи *M. tuberculosis* между Монголией и Россией. Филогенетическая реконструкция эволюции субтипа СС4 генотипа Beijing в Монголии позволяет предположить, что его распространение связано в первую очередь с Китаем и другими странами Западно-Тихоокеанского региона. Прослеживаются три основных филогенетических ветви субтипа СС4, вероятно, получивших распространение на территории Монголии в XI–XII веках. Можно предполагать, что распространение эпидемического субтипа СС4 генотипа Beijing происходило в две стадии: ранняя — возникновение предковых вариантов СС4 в Монголии или занос их из Китая (они гомологичны сохранившимся в китайской популяции штаммам), поздняя — распространение за счет активного обмена *M. tuberculosis* со странами Юго-Восточной Азии, но не России. **Заключение.** Используя генотипирование MIRU-VNTR-24 и классификацию по специфическим однонуклеотидным полиморфизмам, характерным для отдельных субтипов генотипа Beijing, были описаны обособленные друг от друга закономерности распространения эпидемических вариантов возбудителя в Монголии и России. Было продемонстрировано, что возникновение и распространение ТБ с МЛУ в Монголии носит исключительно ятрогенный характер, в то время как на исследуемых территориях России значительный вклад в распространение ТБ с МЛУ вносят эпидемические субтипы генотипа Beijing (субтипы СС1 и СС2/W148).

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, генотип, Beijing, множественная лекарственная устойчивость, Монголия, Восточная Сибирь.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN MONGOLIA AND EASTERN SIBERIA: TWO INDEPENDENT DISSEMINATION PROCESSES FOR DOMINANT STRAINS

Zhdanova S.N.^a, Badleeva M.V.^b, Khromova P.A.^a, Ogarkov O.B.^a, Orlova E.A.^a

^aScientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

^bBuryat State University, Ulaan-Ude, Russian Federation

Abstract. Mongolia and Russia are among the countries with the high tuberculosis (TB) burden. The prevalence of tuberculosis, including multidrug-resistant tuberculosis (MDR), in Eastern Siberia bordering Mongolia is significantly higher than in the European part of Russia. In addition, unlike Mongolia, Eastern Siberia is characterized by a high prevalence of HIV infection. The cross-border spread of socially significant infections in these countries seems to occur due to their wide-range cooperation and cultural exchange. Whereas the HIV infection has no epidemiological significance for Mongolia at the moment, tuberculosis, however, has a similar prevalence on both sides of the border. The aim was to evaluate the cross-border MDR *M. tuberculosis* distribution in Mongolia and Eastern Siberia by using molecular genetic data. **Materials and methods.** A total of 1045 *M. tuberculosis* strains isolated in Mongolia (291) and the three regions of Eastern Siberia (754) were studied by using the MIRU-VNTR-24 loci genotyping. The CC2/W148 and CC1 subtypes were identified by the specific deletion in the *kdpD* gene and SNP in the *pks17* gene at position 1887060, respectively. Phylogenetic analysis of MIRU-VNTR patterns was carried out by generating UPGMA tree and maximum likelihood tree. **Results.** The Beijing genotype was found in 75.3% (219/291) and 69.0% (520/754) from Mongolian and East Siberian collection, respectively. Common minor genotypes were LAM (11.0% and 15.1%), T (10.3% and 4.5%), and Haarlem (1.4% and 2.4%) found in Mongolia and Eastern Siberia, respectively. The genotypes S (1.3%) and Ural (5.0%) were found solely in the Russia-derived samples. The main epidemic Beijing subtypes in each country belonged to different clonal complexes (CC): the majority of Mongolian Beijing strains displayed profiles 342-32, 3819-32, 1773-32 MLVA types and belonged to the CC4 subtype; Russian Beijing strains mainly belonged to the CC1 (43.7% — 227/520) and CC2/W148 (34.8% — 181/520) subtypes. The MDR level and distribution patterns differed significantly between Mongolia and Eastern Siberia. Modeling of Beijing strain expansion evidences about extremely subtle contribution of the *M. tuberculosis* cross-border transmission between Mongolia and Russia. The phylogenetic reconstruction of Beijing CC4 subtype evolution in Mongolia suggests that its distribution is primarily associated with China and other countries of the Western Pacific Region. Three main phylogenetic branches of CC4 subtype were traced, which probably spread throughout Mongolia in the 11–12th centuries. It may be assumed that spreading of the epidemic Beijing CC4 subtype might occur in two stages: early period — emergence of ancestral CC4 variants in Mongolia or their introduction from China (they are homologous to the strains preserved in the Chinese population), later period — dissemination due to the active exchange of *M. tuberculosis* with countries of Southeast Asia, but not Russia. **Conclusion.** Using MIRU-VNTR-24 genotyping as well as classification according to specific single nucleotide polymorphisms specific to certain Beijing subtypes, it allowed to describe separate patterns of the epidemic variants spread in Mongolia and Russia. It has been demonstrated that emergence and spread of MDR-TB in Mongolia are entirely iatrogenic in nature, while the epidemic subtypes of the Beijing genotype (subtypes CC1 and CC2/W148) contribute markedly into the MDR-TB spreading in Eastern Siberia.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, genotype, Beijing, MDR, Mongolia, Eastern Siberia.

Введение

Монголия входит в четверку лидеров по бремени от туберкулеза (ТБ) в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ, заболеваемость в 2018 г. составляла 121,3 на 100 000 населения [21]. Смертность от туберкулеза в Монголии занимает первое место в структуре смертности от инфекционных заболеваний. На фоне эпидемического уровня ежегодно выявляемых случаев туберкулеза проявляется рост первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя: за период с 2007 по 2018 гг. показатель вырос с 2,2% (95% ДИ [1,1–3,3]) до 4,3% (95% ДИ [3,3–5,6]) [5, 20]. Неэффективность лечения ТБ в Монголии связывают в 60% случаев с лекарственной устойчивостью ятрогенного характера к препаратам первого ряда [6]. Вторым фактором роста МЛУ считается трансмиссия лекарственно-устойчивых штаммов, ассоциированная с Транссибирской железнодорожной магистралью [10]. Однако гипотеза о трансграничной передаче возбудителя из России, ранее основывающаяся на картировании случаев МЛУ ТБ вдоль монгольского участка Транссиба [10], не находит своего подтверждения [1].

Монголия граничит с северо-западными провинциями Китая и восточносибирскими регионами Российской Федерации — территориями стран с наиболее высокими относительными (Россия) и абсолютными (Китай) показателями МЛУ ТБ в мире. Учитывая исторически недавнее отделение Монголии от Китая — в 1911 г. после Синьхайской революции, которая привела к провозглашению независимости Монголии, — активную роль СССР в индустриализации, образовании населения и военной помощи во второй половине 20 века, нельзя исключать взаимное влияние экспансий эпидемических вариантов доминирующего в Азии генотипа Beijing микобактерий туберкулеза (МБТ) в этих трех странах. Современные молекулярные методы, позволяющие оценивать эволюцию *M. tuberculosis*, могут быть использованы для детального филогеографического анализа и ретроспективы трансграничной передачи возбудителя инфекции, тесно связанной с миграционными процессами человеческой популяции.

Цель настоящего исследования — оценка трансграничного распространения *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и регионах Восточной Сибири по молекулярно-генетическим данным.

Материалы и методы

Соблюдение этических норм. Протоколы, применяемые в этом исследовании, были одобрены этическим комитетом Научного центра

проблем здоровья семьи и репродукции человека (выписка 2.1 от 03.04.2012).

Исследуемая популяция и бактериальные штаммы. В исследование были включены образцы ДНК из штаммов *M. tuberculosis* из монгольских и российских коллекций, полученных из культур со среды Левенштейна–Йенсена в 2010–2014 гг. Когорту из Монголии составил 291 случайно отобранный клинический изолят, полученный из бактериологической лаборатории Национального центра инфекционных заболеваний (Улан-Батор). Граничащие с Россией аймаки Монголии представлены 111 штаммами, граничащие с Китаем — 23 образцами. Из центральной зоны получено 157 штаммов (80,3% (126/157) из Улан-Батора). Выборка 754 российских штаммов включала образцы из трех российских регионов, имеющих границу с Монголией: Бурятии (299), Забайкальского края (62) и Иркутской области (393). Общие данные штаммов представлены в табл. 1.

Тестирование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии (Стрептомицину, Изониазиду, Рифампицину, Этамбутолу, Этионамиду, Пиразинамиду, Офлоксацину, Канамицину, Капреомицину, Циклосерину, Парааминосалициловой кислоте) было проведено для всех российских штаммов с использованием метода определения абсолютных концентраций на твердой среде Левенштейна–Йенсена в соответствии с приказом № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации и с использованием системы Vactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США). Статус штаммов МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ был определен на основе терминологии ВОЗ. Результаты теста лекарственной чувствительности монгольской коллекции были получены только для препаратов первого ряда (Стрептомицина, Изониазида, Рифампицина, Этамбутола) для 114 штаммов в связи с ограниченными лабораторными ресурсами в 2010–2014 гг. в Монголии.

Выделение геномной ДНК. Экстракцию ДНК штаммов МБТ проводили из инактивированных культур. Для инактивации одну или несколько колоний со среды Левенштейна–Йенсена ресуспендировали в 500 мкл 1%-ной смеси N-ацетил-N,N,N-триметиламмония бромида (стаб.) в 50%-ном изопропанол, как описано ранее [15]. Перед выделением образцы центрифугировали, ДНК выделяли из осадка набором «ДНК-сорб В» (ИнтерЛабСервис, Россия) согласно протоколу производителя.

Методы типирования. ДНК штаммов *M. tuberculosis* генотипировали по 24 локусам MIRU-VNTR согласно протоколу сайта MIRU-VNTR plus (<http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/miruinfor.faces;jsessionid=89112F274226E781C7B0B0D9118F>

Таблица 1. Общая характеристика коллекций штаммов *M. tuberculosis*, полученных от пациентов из Монголии и РоссииTable 1. Summarizing features of *M. tuberculosis* strain collections of TB patients in Mongolia and Russia

| Показатели/Страны Attributes /Countries | | Монголия Mongolia (n = 291) | Россия (Восточная Сибирь) Russia (Eastern Siberia) (n = 754) |
|---|------------------|-----------------------------------|--|
| Мужчины, % Men, % | | 205 (70,4) | 591 (78,4) |
| Позитивный ВИЧ-статус, % Positive HIV-status, % | | 0 | 147 (19,5) |
| Средний возраст на момент выявления ТБ, Ме [IQR] Average age at the diagnosis TB, Me [IQR] | Мужчины Men | 36,0 [26,0–46,0] | 38,0 [26,0–47,0] |
| | Женщины Women | 30,0 [26,0–47,0] | 33,0 [26,0–44,0] |
| Впервые выявленных больных ТБ, % New TB cases, % | | 218 (74,9) | 418 (55,4) |
| Количество штаммов с тестом лекарственной чувствительности Isolates with DST, total | | 114 | 754 |
| – впервые выявленных больных ТБ – new cases | | 71 | 418 |
| – с двумя и более эпизодами лечения – two or more episodes of treatment | | 49 | 336 |

DD70) и областям RD 105, 207 и 181, как описано Reed M.B. и соавт. [16]. Идентификацию и классификацию по MLVA MtbC 15-9 полученных по MIRU-VNTR-24 профилей проводили с помощью онлайн-инструментов MIRU-VNTRplus (<http://www.miru-vntrplus.org>). Полученные для изолятов генотипа Beijing MLVA MtbC 15-9 типы соотносили с профилями базы данных Merker M. и соавт. [12] с целью классификации по клональным комплексам CC1-6 и BL7 (clonal complexes — CCs) и определения географической распространенности доминирующих для Монголии и России кластеров.

Для выявления доминирующих субтипов генотипа Beijing использовали ПЦР с детекцией в реальном времени с праймерами и зондами собственного дизайна. Субтип CC2/W148 идентифицировали по наличию специфической делеции в гене *kdpD* [7, 12] (праймеры F 5'-GGCGGCACGATTTTCGGCTAC-3', R 5'-TCGTCGTCAATCACCAAGACGA-3', ДНК-зонды PROBE48 R6G-5'-GGCGGGCTCA [LNA-G]TGGTGATCG [LNA-A]T-3'-BHQ2; PROBE37 FAM-5'-GGCGGGCTCA [LNA-C]AG [LNA-T]GGTGATC-3'-RTQ1), субтип CC1 — по SNP в гене *pks17* в позиции 1887060 (праймеры F 5'-AGGTCGATGGGGCCTGGAATT-3', R 5'-GAAAACAACACAACGCTGACAC-3'; ДНК-зонды 5'-FAM-ATGAGCTCAC(G-LNA)CGC(A-LNA)CCTG-3'-RTQ1; 5'-R6G-ATGAGCTCAC(C-LNA)CGGC(A-LNA)CCTG-3'-BHQ2) [19].

Филогенетический и статистический анализ. Филогенетический анализ полученных MIRU-VNTR паттернов проведен путем построения дендрограмм на основе алгоритмов UPGMA

(онлайн-инструменты MIRU-VNTRplus) и максимального правдоподобия (пакет филогенетических программ RAUP). Уровень кластеризации (clustering rate) оценивали по формуле:

$$CR = (n_c - c) / n [18],$$

где n_c — общее количество кластеризованных штаммов, c — количество кластеров, n — общее количество штаммов. Кластером считали филогенетическую группу, состоящую из двух или более идентичных по 24 локусам штаммов. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 14.0 и GraphPad Prism 7. Значимость различий между параметрами оценивали с помощью критерия χ^2 , различия считали значимыми при уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Ограничения. Это исследование имеет ряд ограничений. В частности, коллекция, полученная из российских регионов, включает изоляты от больных, получавших стационарное лечение. Это отразилось на увеличении доли пациентов с повторными случаями терапии и лекарственно-устойчивыми формами, по сравнению с общими показателями проявлений заболеваемости ТБ исследуемых территорий. Коллекция монгольских штаммов имеет ограниченное число результатов теста на лекарственную устойчивость. Относительное ограничение имеет метод MIRU-VNTR-генотипирования для оценки недавней трансграничной трансмиссии. Этот недостаток нивелировался значительными различиями между паттернами монгольских и российских штаммов на уровне 24 локусов.

Результаты

Анализ структуры популяции и лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*

Генотип Beijing, доминирующий в Северной и Юго-Восточной Азии, присутствовал в 75,3% (219/291) коллекции из Монголии и 69,0% (520/754) — из Восточносибирских регионов России. Общее распределение штаммов, приведенное в табл. 2, демонстрирует некоторую географическую общность циркуляции генетических семейств. Кроме господствующего генотипа Beijing, общими минорными являются представители генотипов LAM (11,0% — 32/291 и 15,1% — 114/754), T (10,3% — 30/291 и 4,5% — 34/754), Haarlem (1,4% — 4/291 и 2,4% — 18/754) соответственно по территориям Монголии и Восточной Сибири. Только в российской выборке обнаружены генотипы S (1,3% — 10/754) и Ural (5,0 — 38/754). Не идентифицированы (Orphan) по 24 локусам MIRU-VNTR 24 изолята (20 — из России и 4 — из Монголии).

Уровень лекарственной устойчивости штаммов, анализируемых в настоящем исследовании, значительно различался. Случаи с МЛУ из Монголии составили 28,0% (32/114), при этом первичная МЛУ определена в 4,2% (3/71), а при повторном лечении туберкулеза — в 67,4% (29/43). В выборке российских изолятов около половины 45,5% (343/754) были МЛУ/ШЛУ, среди впервые выявленных случаев — 29,2% (122/418), у пациентов с двумя и более эпизодами лечения — 65,8% (221/336).

Обнаружены существенные различия в моделях распространения МЛУ среди генотипа Beijing в исследуемых странах [8]. Генотипическая принадлежность монгольских штаммов не ассоциирована с МЛУ ($\chi^2 = 0,3,32$ при 4 степенях свободы $p = 0,51$). Среди всех МЛУ-изолятов представители генотипа Beijing в Монголии составляли 68,8%, что связано только с их доминированием в генетической структуре популяции. Кластеризованные штаммы (27,9% — 17/61) не имели повышенной частоты МЛУ по сравнению с некластеризованными (28,3% — 15/53). Доминантные субтипы Beijing — 342-32, 3819-32, 1773-32 MLVA-типы — имели делецию в RD181, относились к кластерному комплексу CC4 и были характерны только для Монголии (табл. 3). Они не отличались по доле МЛУ (37,8% — 14/37) от других субтипов того же генотипа (20,0% — 7/35) и штаммов других генотипов (25,6% — 10/39) (соответственно, $\chi^2 = 1,97$, $p = 0,16$ — по субтипам генотипа Beijing и $\chi^2 = 0,80$, $p = 0,37$ — другим генотипам). По всей видимости, тип распространения генотипа Beijing в популяции относится к третьей модели, т. е. является эпидемическим, но не связанным с МЛУ [8].

Таблица 2. Общее распределение по генотипам штаммов *M. tuberculosis* из Монголии и России (%)

Table 2. General genotypic distribution of the isolates from patients in Mongolia and Russia (%)

| Clade | Россия (Восточная Сибирь) Russia (Eastern Siberia) | | Монголия Mongolia | |
|---------|--|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | Всего Total (n = 754) | МЛУ/ШЛУ MDR/XDR (n = 343) | Всего Total (n = 291) | МЛУ MDR (n = 32*) |
| Beijing | 69,0 | 33,4 | 75,3 | 19,3 |
| Haarlem | 2,4 | 0,3 | 1,4 | 0,0 |
| LAM | 15,1 | 7,8 | 11,0 | 2,6 |
| S | 1,3 | 0,5 | 0,0 | 0,0 |
| T | 4,5 | 0,9 | 10,3 | 5,3 |
| Ural | 5,0 | 2,4 | 0,0 | 0,0 |
| Orphan | 2,7 | 0,1 | 2,1 | 0,9 |

Примечание. * — Тест на лекарственную чувствительность проведен для 114 штаммов.

Note. * — Drug susceptibility test (DST) was performed for 114 strains.

Таблица 3. Доминирующие MIRU-VNTR-24-кластеры *M. tuberculosis* генотипов Beijing и LAM в Монголии и России

Table 3. Dominant MIRU-VNTR-24 *M. tuberculosis* clusters of the Beijing and LAM genotypes in Mongolia and Russia

| Кластеры по MLVA MtbC 15-9 MLVA MtbC 15-9 clusters | Общее количество штаммов (МЛУ/ШЛУ) Total number of strains (MDR/XDR) | |
|--|--|---|
| | Монголия Mongolia | Россия (Восточная Сибирь) Russia (Eastern Siberia) |
| Beijing | | |
| Уровень кластеризации Clustering rate | 0,66 | 0,71 |
| Количество кластеров Clusters number | 15 | 33 |
| 94-32 | 1 (*) | 135 (53) |
| 100-32 | 0 | 107 (69) |
| 99-32 | 0 | 12 (5) |
| 3857-32 | 0 | 10 (8) |
| 1773-32 | 32 (3) | 0 |
| 342-32 | 58 (8) | 1 (1) |
| 3819-32 | 34 (3) | 0 |
| LAM | | |
| Уровень кластеризации Clustering rate | 0,47 | 0,47 |
| Количество кластеров Clusters number | 3 | 11 |
| 121-52 | 9 (0) | 20 (8) |
| 843-52 | 1 (*) | 20 (15) |
| 1119-52 | 6(1) | 0 |

Примечание. * — Тест на лекарственную чувствительность не проведен.
Note. * — DST not performed.

Иную картину проявили штаммы российской коллекции: генотипическая структура МЛУ/ШЛУ выборки значительно отличалась от генотипической структуры группы остальных штаммов ($\chi^2 = 40,29$, $p = 0,001$ при 6 степенях свободы). В ней преобладали изоляты генотипов Beijing и LAM, при этом генотип Beijing (47,5% — 252/530) значительно чаще сопровождался случаями МЛУ/ШЛУ по сравнению с совокупностью других генотипов (38,8% — 91/234) ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$). Кластеризованные штаммы Beijing с одинаковыми MIRU-VNTR-24-профилями встречались чаще с МЛУ/ШЛУ (202/252), чем с другими видами резистентности МБТ (120/217) и в группе с сохраненной чувствительностью (88/157) ($\chi^2 = 36,30$, $p < 0,001$ при 2 степенях свободы).

В целом уровень кластеризации генотипа Beijing в России составил 0,71. Было выявлено 33 группы штаммов с одинаковыми MIRU-VNTR-24-профилями. Наиболее многочисленными кластерами 94-32 и 100-32 включали штаммы клональных комплексов CC1 (Центрально-Азиатский/Российский) и CC2 (Европейский/Российский B0/W148) соответственно [12, 13, 19, 20]. Штаммы этих двух кластеров, распространенных по всей территории России [2, 3, 13], в настоящей выборке различались по частоте МЛУ/ШЛУ. Штаммы типа 100-32 (CC2/W148) (64,5% — 69/107) значимо чаще несли МЛУ/ШЛУ, чем 94-32 (CC1) (39,3% — 53/135) ($\chi^2 = 15,2$, $p < 0,001$). Эта закономерность обнаружена также у впервые выявленных пациентов: в половине случаев (26/46) тип 100-32 нес МЛУ/ШЛУ, а фенотипическая устойчивость к Рифампицину обнаруживалась в 63,1% (29/46).

Субтипирование изолятов генотипа Beijing по маркерам, характерным для двух основных клональных кластеров — CC1 и CC2/W148 — показало, что, кроме штаммов с профилями 100-32 и 94-32, эти группы дополнены другими паттернами. Комплекс CC1, кроме типа 94-32, включал изоляты с 39 различными MIRU-VNTR-24-профилями и составлял 43,7% (227/520) генотипа Beijing. Этот комплекс являлся совокупностью кластеризованных (99-32, 1068-32, 9129-32, 94-15 типов) и единичных профилей. При этом штаммы 94-32 значительно чаще проявляли МЛУ (52/132 против 32/100), как другие изоляты CC1 ($\chi^2 = 1,35$, $p = 0,12$). Среди монгольских изолятов выявлено 3 представителя комплекса CC1 (94-32 и два неидентифицированных типа), не обнаруживших МЛУ.

Аналогично клональный комплекс CC2/W148, определяемый по наличию делеции в гене *kdpD* состоял в большинстве случаев из штаммов 100-32 (58,0% — 105/181), а также большой разнообразной группы с кластеризованными (3857-32, 3836-32, 1075-32, 99-32 типы) и единичными профилями. Изоляты с профилем 100-32 типа, как

и остальные варианты CC2/W148, имели близкие частоты МЛУ (68/105 против 48/76). В российской выборке с приграничных к Монголии регионов также присутствовала группа штаммов Beijing кластерного комплекса BL7, относящаяся к предковой сублинии этого генотипа, эндемичная для Бурятии и Забайкальского края. Выявленная ассоциация с МЛУ, риск развития которой увеличивался при повторных эпизодах лечения (относительный риск RR = 2,95, 95% ДИ [1,60–5,43]) по сравнению с впервые выявленными случаями, была выявлена у 61 штамма. Эти штаммы не имели делеции в RD181 и были идентичны по 12 локусам MIRU (642 по SITVIT). В монгольской выборке подобные штаммы обнаружены не были. В российской коллекции был описан доминирующий профиль 224233342644425173343732 (неидентифицированный MLVA-тип) группы BL7, который имели 24 штамма. Безусловно, тип распространения генотипа Beijing относится к первой модели, т. е. он непосредственно связан с эпидемическим распространением МЛУ ТБ [8].

Штаммы генотипа LAM имели разнообразные MIRU-VNTR-24-профили, уровень их кластеризации составил 0,5, ассоциации между МЛУ и кластеризующимися паттернами не выявлено. Общими для двух коллекций были профили самых крупных кластеров LAM: 121-52 и 843-52 (по классификации MLVA MtbC 15-9). В российской коллекции на штаммы 121-52 и 843-52 приходилось 39,0% (23/59) случаев МЛУ/ШЛУ генотипа LAM. В выборке из Монголии профили с МЛУ встречались только в двух случаях: штаммы кластера LAM 1119-52 и неклассифицированного по MLVA MtbC 15 типа (см. табл. 3). Таким образом, общих для двух стран МЛУ кластеров генотипа LAM не было выявлено.

Проведенные ранее исследования распространенности доминирующих субтипов Beijing в Восточно-Сибирском регионе свидетельствуют о присутствии субтипа CC2/W148 в группе больных с коинфекцией ВИЧ-ТБ на уровне общей популяции: 23,1% против 16,5% ($p = 0,11$) [4]. В группах больных ТБ и ВИЧ-ТБ не было выявлено различий в структуре генотипов *M. tuberculosis*. Выборка ВИЧ-инфицированных из Восточной Сибири включала большее количество впервые выявленных случаев (93/147), чем случаев с монотуберкулезом (325/607) ($\chi^2 = 4,529$, $p = 0,033$, $df = 1$). Между группами ВИЧ-ТБ (34/93) и ВИЧ-негативными ТБ-пациентами (88/190) статистически значимых различий в частоте первичной МЛУ/ШЛУ не выявлено ($\chi^2 = 0,428$, $p = 0,514$, $df = 1$). Аналогичное распределение МЛУ/ШЛУ обнаружено в группах с ВИЧ-ТБ и моно-ТБ при повторных случаях его лечения ($\chi^2 = 2,433$, $p = 0,119$, $df = 1$).

Среди ВИЧ-ТБ больных доминирующие субтипы СС1 (54/147) и СС2/W148 (31/147) обнаруживались в близких значениях группы моно-ТБ (150/607 и 178/607 соответственно) ($\chi^2 = 3,05$, $p = 0,08$, $df = 1$ — для СС1 и $\chi^2 = 0,67$, $p = 0,41$, $df = 1$ — для СС2/W148). МЛУ/ШЛУ у ВИЧ-ТБ больных встречалась чаще, чем у ВИЧ-негативных больных ТБ (субтип СС1 — 20/54 против 91/150; субтип СС2/W148 — 25/31 против 102/178) ($\chi^2 = 8,01$, $p = 0,005$, $df = 1$ — для СС1 и $\chi^2 = 5,09$, $p = 0,024$, $df = 1$ с поправкой Йейтса — для СС2/W148), без отличий между впервые выявленными и повторно лечеными пациентами. Таким образом, несмотря на близкие частоты выявления СС1 и СС2/W148 субтипов у ВИЧ-инфицированных по сравнению с больными моно-ТБ в Восточной Сибири, эпидемические варианты *M. tuberculosis* вносят определенный вклад в МЛУ/ШЛУ этой группы больных ТБ.

Филогенетический и филогеографический анализ

Генетическая структура монгольских штаммов не имела географической приуроченности, отмечены незначительные вариации в распре-

делении генотипов и доминирующих субтипов по провинциям (табл. 4). Наибольшая доля полученных образцов приходилась на Улан-Батор (126/291), где коллекция охватывала почти все разнообразие штаммов и включала значительную часть МЛУ-штаммов (23/126).

Штаммы с МЛУ, полученные из провинций, в которых расположены железнодорожные станции Транссиба (Дархан, Сухэ-Батор, Улан-Батор, Чойр, Эрденет), были равномерно распределены по субтипам генотипов Beijing, LAM и T.

Филогенетический анализ путем построения древа UPGMA полученных MIRU-VNTR паттернов *M. tuberculosis* из Монголии и России подтвердил генетическую обособленность основных российских и монгольских кластеров генотипа Beijing (рис. 1). Большинство монгольских MIRU-VNTR-профилей, описанных в настоящем исследовании, согласно классификации Merker M. и соавт. [12], отнесены к отдельному клональному комплексу СС4, крайне редко встречающемуся в российских коллекциях. Обнаруженные нами семь российских изолятов, отнесенных к СС4, в трех случаях имели

Таблица 4. Географическое распределение MIRU-VNTR-24-кластеров *M. tuberculosis* генотипов Beijing и LAM в Монголии

Table 4. Geographic distribution of MIRU-VNTR-24 *M. tuberculosis* clusters of the Beijing and LAM genotypes in Mongolia

| Кластеры по MLVA MtbC 15-9 MLVA MtbC 15-9 clusters | Общее количество штаммов (МЛУ/ШЛУ) The total number of strains (MDR/XDR) | | | | |
|---|---|---------------------------|---|--|--|
| | Общее Total | Улан-Батор Ulaanbaatar | Центральный регион The central region | Граничащий с Россией регион The bordering Russia region | Граничащий с Китаем регион The bordering China region |
| Beijing | | | | | |
| Количество штаммов Strains number | 219 | 89 | 111 | 89 | 19 |
| Уровень кластеризации Clustering rate | 0,66 | 0,64 | 0,69 | 0,52 | 0,31 |
| Количество кластеров Clusters number | 15 | 4 | 7 | 6 | 2 |
| 1773-32 | 32 (3) | 19 (2) | 20 (2) | 12 (1) | 0 |
| 342-32 | 58 (8) | 26 (5) | 35 (6) | 20 (2) | 3 (0) |
| 3819-32 | 34 (3) | 14 (2) | 19 (3) | 14 (0) | 1 (0) |
| 3568-32 | 4 (0) | 3 (0) | 4 (0) | 0 | 0 |
| 2224-32 | 3 (1) | 1 (0) | 1 (0) | 2 (1) | 0 |
| 3788-32 | 2 (0) | 1 (0) | 2 (0) | 0 | 0 |
| 95-32 | 3 (0) | 0 | 0 | 3 (0) | 0 |
| 506-32 | 4 (0) | 1 (0) | 2 (0) | 2 (0) | 0 |
| 9380-32 | 6 (0) | 0 | 0 | 1 (0) | 5 (0) |
| LAM | | | | | |
| Уровень кластеризации Clustering rate | 0,47 | 0,47 | 0,47 | 0 | 0 |
| Количество кластеров Clusters number | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 121-52 | 9 (0) | 7 (0) | 9 (0) | 0 | 0 |
| 1119-52 | 6 (1) | 5 (1) | 5 (1) | 1 (0) | 0 |

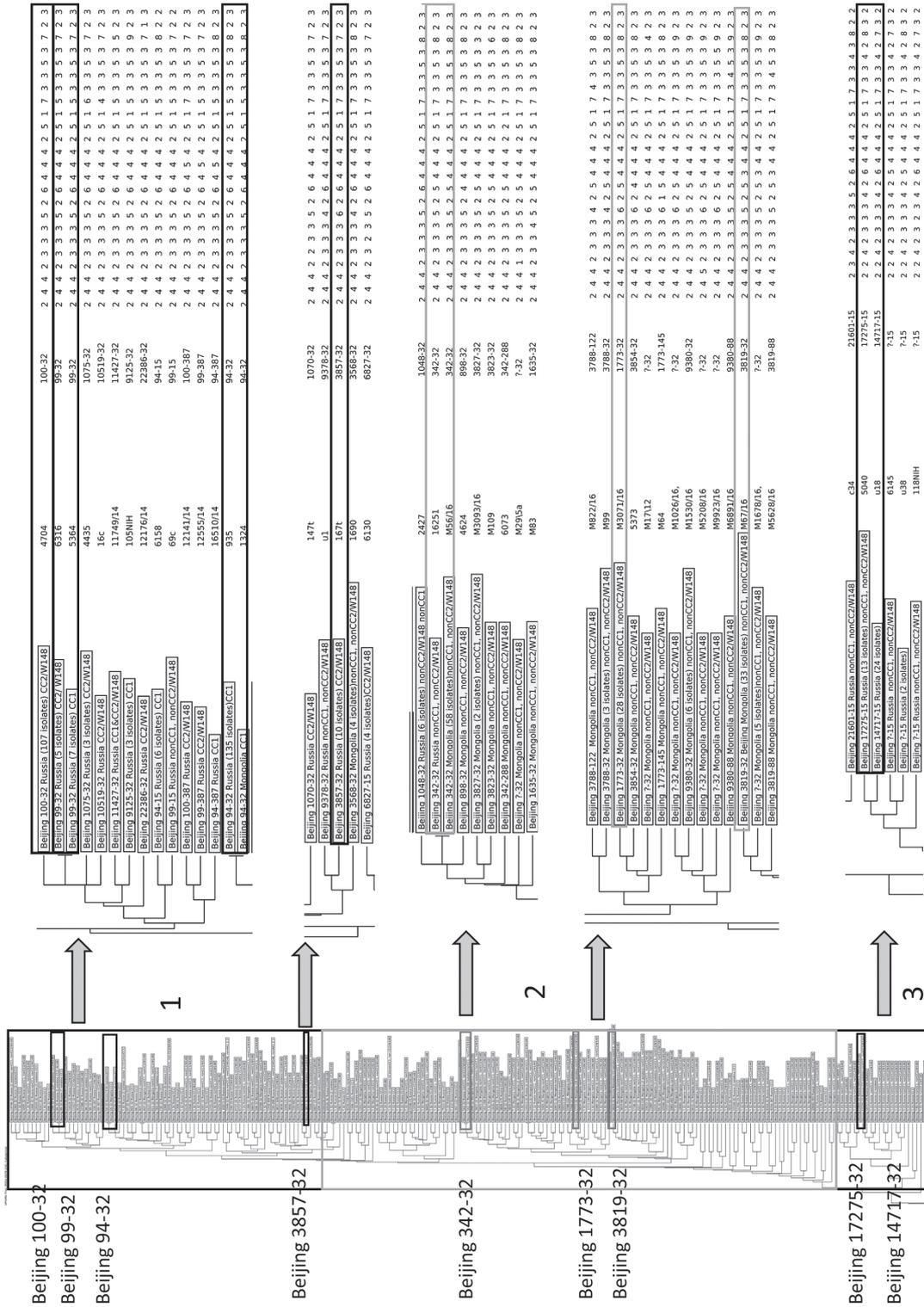


Рисунок 1. UPGMA-дерево 223 MIRU-VNTR-24 паттернов *M. tuberculosis* генотипа Beijing из Монголии и России
 Figure 1. UPGMA tree 223 MIRU-VNTR-24 patterns of *M. tuberculosis* of the Beijing genotype in Mongolia and Russia

Примечание. Российские доминирующие кластеризованные профили отмечены черным, монгольские — серым, блоки 1 и 3 составлены преимущественно российскими профилями, 2 — монгольскими.
 Note. Russian dominant clustered profiles are marked in black, Mongolian is in grey, blocks 1 and 3 mainly are Russian profiles, blocks 2 are Mongolian profiles.

маркеры CC2/W148, что качественно отличало их от монгольских вариантов возбудителя туберкулеза. В целом клональный комплекс CC4 составлен из штаммов, профили которых встречаются среди изолятов из большого круга стран. География обнаружения включает все континенты с наиболее частыми находками в Юго-Восточной Азии и Африке, что отражено в названии трех подтипов этого неоднородного Азиатско-Африканского кластера [12, 19].

Древо максимального правдоподобия построено на основе MIRU-VNTR-паттернов CC4 *M. tuberculosis* из Монголии и наиболее близких к ним профилей из глобальных баз данных (рис. 2). С использованием бутстреп консенсусного моделирования были получены данные, позволяющие предполагать сценарий эволюции клонального комплекса CC4 возбудителя туберкулеза в Монголии. Наиболее древним может выступать сохранившийся до настоящего времени в Монголии вариант *M. tuberculosis* 3788-32 MLVA MtbC 15-9 типа. Вторая, отстоящая от предка группа с единичными профилями 1773-145 и 10166-387, также включает крупный кластер 1773-32, широко распространенный в современной монгольской популяции. Остальные группы составляют штаммы, циркуляция которых отмечена не только в Монголии, но и по всему миру — эти группы включают доминирующие кластеры штаммов 342-32 и 3819-32.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о значительных различиях в генетической структуре современной популяции возбудителя туберкулеза в двух соседних странах — России и Монголии. Если в российских регионах, граничащих с Монголией, доминируют эпидемические субтипы генотипа Beijing CC1 и CC2/W148, несущие наибольшую МЛУ/ШЛУ нагрузку, то в Монголии — представители иного субтипа CC4, не имеющего преимущественной ассоциации с МЛУ, по сравнению с другими вариантами возбудителя.

В ранее проведенных исследованиях монгольских штаммов *M. tuberculosis* были получены паттерны двух основных монгольских кластеров 342-32 и 1773-32 MLVA MtbC 15-9 типов и одного малочисленного 3827-32 [11], описанные как «новые». Тем не менее штаммы с указанными выше MIRU-VNTR-профилями в Монголии были идентифицированы и раньше (в коллекциях 2009–2011 гг.) и представлены в глобальной базе Merker (2015), как и третий крупный кластер 3819-32, описанный в настоящем исследовании. В глобальном масштабе эти кластеры отличаются широтой географическо-

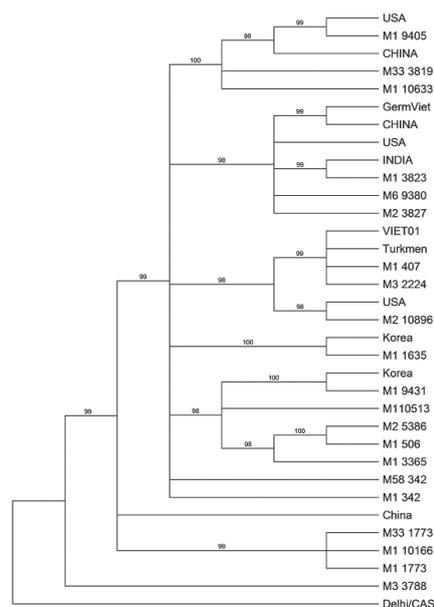


Рисунок 2. Редуцированное древо максимального правдоподобия 35 паттернов MIRU-VNTR-24 *M. tuberculosis* клонального комплекса CC4 генотипа Beijing из Монголии и базы данных Merker M. и соавт. [12]

Figure 2. The reduced maximum likelihood tree of 35 patterns of MIRU-VNTR-24 *M. tuberculosis* of the CC4 clonal complex of the Beijing genotype from Mongolia and the Merker M. et al. database [12]

Примечание. Обозначение профилей включает название страны происхождения изолята: M — Монголия, China — Китай, USA — США, GermViet — Германия, Viet — Вьетнам, India — Индия, Turkmen — Туркменистан, Korea — Корея; число за обозначением страны — количество кластеризованных штаммов из монгольской коллекции; цифровой код MLVA MtbC 15-9 типа.

Note. The profiles define includes the name of the original country: M — Mongolia, China — China, USA — USA, GermViet — Germany/Vietnam, India — India, Turkmen — Turkmenistan, Korea — Korea; number after country define is the clustered strains number in the Mongolian collection; digital code is the MLVA MtbC type 15-9.

го распространения: если типы 342-32, 3819-32 и 3827-32 идентифицированы в 26 странах, охватывающих всю Евразию, несколько американских стран и государств Южной Африки, то 1773-32 обнаружен только в Монголии и Китае [12].

Интересен тот факт, что в коллекциях северных провинций Китая от больших 15–24 лет получены штаммы, отнесенные к филогенетически молодому кластеру CC2, ранее не присутствовавшему в китайских выборках. Единичные штаммы CC4 имели паттерн 5956-32 MLVA MtbC 15-9 типа генотипа Beijing [22]. Поэтому предположение Gurjav U. и соавт. [11] о роли северных провинций Китая в трансграничной передаче МЛУ-штаммов в Монголию также можно считать необоснованным.

Идентификация филогенетически наиболее молодых вариантов 3819-32 и 3827-32 во многих странах мира наряду с другим фактом — частым обнаружением в соседнем с Монголией Китае — наталкивает на мысль о едином источнике происхождения и волнах относительно недавней экспансии штаммов Beijing с миграциями из Китая в другие страны [13]. Не исключая вероятность гомоплазии при использовании идентификации MIRU-VNTR-24, можно предположить более длительную историю существования вариантов 1773-32 и 342-32 у монгольских штаммов. Она может быть спекулятивно отнесена к периоду наибольшего контакта монголов и китайцев в период расцвета империи Чингисхана в XI–XII вв. В пользу этой гипотезы свидетельствуют сроки последней экспансии *M. tuberculosis* CC4 кластера, рассчитанные в модели Merker [12], — 699 (523–928) лет. Несмотря на относительную надежность молекулярных часов, рассчитанных по частоте мутаций в VNTR-локусах [12], предложенное гипотетическое начало распространения кластера CC4 может быть отправной точкой для построения эволюционных сценариев на основе полногеномных данных.

Наличие крупных групп идентичных по MIRU-VNTR-профилям штаммов во всех провинциях, а также отсутствие значимых связей МЛУ с доминирующими субтипами свидетельствует в пользу стабильной генетической структуры современной популяции возбудителя туберкулеза на территории Монголии. Единичные случаи первичной МЛУ, одинаково распределенные по разным генотипам и субтипам, показывают высокую вероятность передачи возбудителя в местных условиях проживания населения. Резко континентальный климат и сохранение традиционного кочевого уклада жизни у половины населения Монголии создает повышенный риск заражения в зимний период скученного проживания [9]. Рост числа вторичной МЛУ и неустойчивые тенденции в формировании приверженности к лечению у ранее леченных больных туберкулезом обеспечивают формирование стойких очагов инфекции и возможность распространения первично устойчивых штаммов возбудителя [6]. По данным исследования случаев ТБ, уже в 2007 г. в Монголии было выявлено 1,4% (95% ДИ [0,7–1,6]) случаев МЛУ среди впервые выявленных больных ТБ,

55,6% из которых составляли люди 15–24 лет [5], что отражает реализацию активной трансмиссии лекарственно-устойчивых штаммов. В то же время сложности в организации мониторинга лекарственной чувствительности МБТ в клинических образцах и тотального учета больных ТБ в малонаселенной и большой по протяженности Монголии во многом способствовали ятрогенному пути формирования МЛУ [5]. Именно эту картину отображает равномерное распределение как по генотипам и субтипам штаммов возбудителя, так и по их территориальному выявлению.

В связи с растущей тенденцией миграции из сельской местности в города около 50% всего населения проживает в пяти крупных городах, а около 43% проживают в столице страны Улан-Баторе [14]. Концентрация населения в столице отразилась не только на повышенных уровнях заболеваемости туберкулезом [17], но и в виде наибольшего генетического разнообразия штаммов, кроме того, у значительной части изолятов была обнаружена МЛУ. Смещение случаев МЛУ туберкулеза на городское население, проживающее в непосредственной близости к железнодорожным узлам монгольского участка Транссиба, следует в большей мере связывать с высокой плотностью населения и доступом к высокоспециализированной медицинской помощи, чем с ранее заявленным риском распространения лекарственно-устойчивых штаммов путем железнодорожного сообщения [11].

Таким образом, в Монголии сложились условия для формирования и распространения эпидемических для этой страны штаммов, представляющих неоднородную совокупность представителей кластера CC4 генотипа Beijing. Сохраняется малая вероятность трансграничной передачи МЛУ-штаммов между Россией и Монголией. В каждой из изучаемых стран расширение субпопуляции МЛУ-штаммов происходит разными темпами и преимущественно за счет отличных по генетической структуре субтипов Beijing.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Дуламин Нямхуу, доктору медицинских наук, оказавшему всемерное содействие в получении микробиологического и информационного материала из Национального центра инфекционных заболеваний (Улан-Батор, Монголия).

Список литературы/References

1. Бадлеева М.В., Жданова С.Н., Баасансүрэн Э., Огарков О.Б., Эрдэнэгэрэл Н., Орлова Е.А., Оюунтуяа Т., Савилов Е.Д., Буянхишиг Б., Пунцаг Б., Нямхуу Д. Молекулярно-генетические особенности туберкулеза в Монголии и граничащих с ней регионах России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 5 (96). С. 53–57. [Badleyeva M.V., Zhdanova S.N., Baasansuren E., Ogarkov O.B., Erdenegerel N., Orlova E.A., Oyuntuyaa T., Savilov E.D., Buyanhishig B., Puntsag B., Nyamhuu D. Molecular-genetic features of tuberculosis in Mongolia and in Russian Bordering Regions. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2017, vol. 16, no. 5 (96), pp. 53–57. (In Russ.)]

2. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А., Зарбуев А.Н., Бадлеева М.В., Унтанова Л.С., Савилов Е.Д. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятия // Молекулярная генетика, вирусология и микробиология. 2014. № 2. С. 12–16. [Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Laz A.A., Zarbuev A.N., Badleeva M.V., Untanova L.S., Savilov E.D. Identification of ubiquitous and endemic *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the republic of Buryatia. *Molekuljarnaia genetika, virusologija i mikrobiologija = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 58–62. (In Russ.)]
3. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кошеев М.Е., Савилов Е.Д. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 6. С. 88–94. [Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Sinkov V.V., Khromova P.A., Orlova E.A., Koshcheev M.E., Savilov E.D. Epidemiological study of main clones distribution genotype Beijing of *Mycobacterium tuberculosis* within Irkutsk region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology*, 2017, no. 6, pp. 88–94. (In Russ.)]
4. Микова О.Е., Жданова С.Н., Сергеев В.И., Огарков О.Б., Сармометов Е.В., Варецкая Т.А., Новицкая О.Н., Хромова П.А., Савилов Е.Д., Кошеев М.Е., Шмагин Д.В. Высокая распространенность генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1, № 5 (111). С. 142–145. [Mikova O.E., Zhdanova S.N., Sergeev V.I., Ogarkov O.B., Sarmometov T.V., Varetskaya T.A., Novitskaya O.N., Chromova P.A., Savilov E.D., Koshcheev M.Y., Shmagin D.V. High prevalence of genotype B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* among HIV-TB patients in Perm Krai and Irkutsk Region. *Biulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenia Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2016, vol. 1, no. 5 (111), pp. 142–145. (In Russ.)]
5. Buyankhishig B., Naranbat N., Mitarai S., Rieder H.L. Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Mongolia. *IJTL D*, 2011, vol. 15, no. 9, pp. 1201–1205. doi: 10.5588/ijtd.10.0594
6. Dobler C.C., Korver S., Batbayar O., Nyamdulam B., Oyuntsetseg S., Tzolmon B., Surmaajav B., Bayarjargal B., Marais B.J. Multidrug-resistant tuberculosis in patients for whom first-line treatment failed, Mongolia, 2010–2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 8, pp. 1451–1454. doi: 10.5588/ijtd.15.0361
7. Eurasian Patent No. 032489 Russian Federation, Int. Cl. C12N 15/11 (2006.01). Oligonucleotide primers, fluorescent DNA probes and method for detecting *Mycobacterium tuberculosis* clonal complex 2-W148 of the Beijing genotype in clinical samples: No. 201700085; application 2017.02.03; date of publication 2019.06.28 / Ogarkov O.B., Sinkov V.V., Zhdanova S.N., Rychkova L.V. Proprietors: Federalnoe gosudarstvennoe nauchnoe uchrezhdenie “Nauchnyj centr problem zdorov’ja sem’i i reprodukcii cheloveka”. 10 p. (In Russ.)
8. European Concerted Action on new Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg. Infect. Dis.*, 2006, vol. 12, no. 5, pp. 736–743. doi: 10.3201/eid1205.050400
9. Ganzaya S., Naranbat N., Bissell K., Zachariah R. Countrywide audit of multidrug-resistant tuberculosis and treatment outcomes in Mongolia. *Public Health Action*, 2013, vol. 21, no. 3 (4), pp. 333–336. doi: 10.5588/pha.13.0052
10. Gurjav U., Burneebaatar B., Narmandakh E., Tumenbayar O., Ochirbat B., Hill-Cawthorne G.A., Marais B.J., Sintchenko V. Spatiotemporal evidence for cross-border spread of MDR-TB along the Trans-Siberian Railway line. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 11, pp. 1376–1382. doi: 10.5588/ijtd.15.0361
11. Gurjav U., Erkhembayar B., Burneebaatar B., Narmandakh E., Tumenbayar O., Hill-Cawthorne G.A., Marais B.J., Sintchenko V. Transmission of multi-drug resistant tuberculosis in Mongolia is driven by Beijing strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to all first-line drugs. *Tuberculosis*, 2016, vol. 101, pp. 49–53. doi: 10.1016/j.tube.2016.07.010
12. Merker M., Blin C., Mona S., Duforet-Frebourg N., Lecher S., Willery E., Blum M.G., Rüscher-Gerdes S., Mokrousov I., Aleksic E., Allix-Béguec C., Antierens A., Augustynowicz-Kopeć E., Ballif M., Barletta F., Beck H.P., Barry C.E. 3rd, Bonnet M., Borroni E., Campos-Herrero I., Cirillo D., Cox H., Crowe S., Crudu V., Diel R., Drobniewski F., Fauville-Dufaux M., Gagneux S., Ghebremichael S., Hanekom M., Hoffner S., Jiao W.W., Kalon S., Kohl T.A., Kontsevaya I., Lillebæk T., Maeda S., Nikolayevskyy V., Rasmussen M., Rastogi N., Samper S., Sanchez-Padilla E., Savic B., Shamputa I.C., Shen A., Sng L.H., Stakenas P., Toit K., Varaine F., Vukovic D., Wahl C., Warren R., Supply P., Niemann S., Wirth T. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat. Genet.*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 242–249. doi: 10.1038/ng.3195
13. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen’s pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 1, pp. 167–176. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.031
14. National Statistical Office of Mongolia. Socio-Economic situation of Mongolia: monthly bulletin of statistics. Ulaanbaatar, 2019. URL: http://1212.mn/BookLibraryDownload.ashx?url=Bulletin_2019_09_eng.pdf&ln=En (17.12.2019)
15. Ogarkov O., Mokrousov I., Sinkov V., Zhdanova S., Antipina S., Savilov E. “Lethal” combination of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and human CD209 –336G allele in Russian male population. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 732–736. doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.005
16. Reed M.B., Pichler V.K., McIntosh F., Mattia A., Fallow A., Masala S., Domenech P., Zwerling A., Thibert L., Menzies D., Schwartzman K., Behr M.A. Major *Mycobacterium tuberculosis* lineages associate with patient country of origin. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 4, pp. 1119–1128. doi: 10.1128/JCM.02142-08
17. Rendell N.L., Bekhbat S., Ganbaatar G., Dorjrvandan M., Pai M., Dobler C.C. Implementation of the Xpert MTB/RIF assay for tuberculosis in Mongolia: a qualitative exploration of barriers and enablers. *Peer J.*, 2017, 14(5): e3567. doi: 10.7717/peerj.3567
18. Supply P., Allix C., Lesjean S., Cardoso-Oelemann M., Rüscher-Gerdes S., Willery E., Savine E., de Haas P., van Deutekom H., Roring S., Bifani P., Kurepina N., Kreiswirth B., Sola C., Rastogi N., Vatin V., Gutierrez M.C., Fauville M., Niemann S., Skuce R., Kremer K., Loch C., van Soolingen D. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498–4510. doi: 10.1128/JCM.01392-06

19. Shitikov E., Kolchenko S., Mokrousov I., Bespyatykh J., Ischenko D., Ilina E., Govorun V. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of Mycobacterium tuberculosis. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 23, no. 7 (1): e9227. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5
20. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay for detection of the Central Asia outbreak clade of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype. *J. Clin. Microbiol.*, 2019, no. 57: 00215-19. doi: 10.1128/JCM.00215-19
21. WHO. Mongolia — Tuberculosis profile. 2018. Geneva: WHO, 2018. URL: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=MN&LAN=EN&outtype=html (17.12.2019)
22. Yin Q.Q., Liu H.C., Jiao W.W., Li Q.J., Han R., Tian J.L., Liu Z.G., Zhao X.Q., Li Y.J., Wan K.L., Shen A.D., Mokrousov I. Evolutionary history and ongoing transmission of phylogenetic sublineages of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in China. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: e34353 doi: 10.1038/srep34353

Авторы:

Жданова С.Н., д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Бадлеева М.В., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, Россия;

Хромова П.А., младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Огарков О.Б., д.м.н., зав. отделом эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Орлова Е. А., младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия.

Authors:

Zhdanova S.N., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Epidemic and Social Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Badleeva M.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Buryat State University, Ulan-Ude, Russian Federation;

Khromova P.A., Junior Researcher, Laboratory of Epidemic and Social Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Ogarkov O.B., PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Orlova E.A., Junior Researcher, Laboratory of Epidemic and Social Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.