

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В ВОЛОГОДСКОЙ ОБЛАСТИ — РЕГИОНЕ С НИЗКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.А. Вязовая¹, И.А. Лебедева², Н.Б. Ушакова², В.В. Павлов², А.А. Герасимова¹,
Н.С. Соловьева³, В.Ю. Журавлев³, О.В. Нарвская^{1,3}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² БУЗ ВО Вологодский областной противотуберкулезный диспансер, г. Вологда, Россия

³ ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Вологодская область характеризуется относительно спокойной эпидемической ситуацией по туберкулезу в России: показатель заболеваемости туберкулезом в 2010–2018 гг. снизился с 45,2 до 15,8 на 100 тыс. населения (44,4 в Российской Федерации). Однако доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя выросла с 12,1% в 2016 г. до 23,7% в 2018 г. Целью исследования была характеристика генетической структуры популяции *M. tuberculosis* и выявление основных генотипов, ассоциированных с первичной МЛУ возбудителя туберкулеза в Вологодской области. Изучено 82 штамма *M. tuberculosis*, выделенных в 2018 г. от вновь выявленных больных туберкулезом. Лекарственную чувствительность определяли стандартным методом абсолютных концентраций и с помощью ВАСТЕС MGIT 960. Штаммы *M. tuberculosis* относили к генотипу Beijing и его основным подтипам, определяя специфические маркеры. Штаммы Beijing субтипировали методом MIRU-VNTR по стандартным 24 локусам, вычисляя индекс разнообразия Хантера–Гастона (HGDI). Штаммы группы non-Beijing сполитипировали. К генотипу Beijing принадлежали 62,2% (51 из 82) штаммов. Среди штаммов Beijing наиболее многочисленным был кластер Central Asian/Russian (41,5%; 34 из 82 штаммов). Доли штаммов субтипа Central Asia Outbreak (CAO) и кластера B0/W148 составили 8,5% и 7,3% соответственно. Установлена принадлежность штаммов non-Beijing к семействам T (11%; 9 из 82), LAM (11%), Haarlem (6,1%) и Ural (4,9%). Среди 82 изолятов *M. tuberculosis* выявлено 33 (40,2%) МЛУ штамма, включая 27 принадлежащих к генотипу Beijing, в том числе, к кластерам Central Asian/Russian — 18 (66,7%), B0/W148 и CAO — по 4 (14,8%). MIRU-VNTR-типирование 51 штамма Beijing выявило 22 варианта профилей (HGDI = 0,852): самые многочисленные — 94-32 (35,3%) и 95-32 (15,7%) включали штаммы Central Asian/Russian и CAO; четыре штамма B0/W148 принадлежали к кластеру 100-32. Наиболее полиморфными были локусы QUB26 и MIRU26. Впервые проведенное в Вологодской области молекулярно-генетическое исследование выявило гетерогенность популяции *M. tuberculosis*, в которой доминировали штаммы генотипа Beijing. При этом доля

Адрес для переписки:

Вязовая Анна Александровна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Contacts:

Anna A. Vyazovaya
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 233-21-49.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Для цитирования:

Вязовая А.А., Лебедева И.А., Ушакова Н.Б., Павлов В.В.,
Герасимова А.А., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Нарвская О.В.
Молекулярно-генетический анализ популяции *Mycobacterium
tuberculosis* в Вологодской области — регионе с низкой
заболеваемостью туберкулезом // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11,
№ 3. С. 497–505. doi: 10.15789/2220-7619-MAG-1545

Citation:

Vyazovaya A.A., Lebedeva I.A., Ushakova N.B., Pavlov V.V., Gerasimova A.A.,
Solovieva N.S., Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V. Molecular and genetic
analysis of *Mycobacterium tuberculosis* population in the Vologda
Region with low tuberculosis incidence // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 497–505.
doi: 10.15789/2220-7619-MAG-1545

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ № 19-15-00028.

известного в России и за ее пределами эпидемиологически и клинически значимого кластера Beijing B0/W148, ассоциированного с МЛУ, составила лишь 7,3%, что значительно меньше, чем в других регионах СЗФО РФ (~19%). Вместе с тем в структуре генотипов и среди МЛУ штаммов *M. tuberculosis* преобладали представители кластера Central Asian/Russian генотипа Beijing.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, сполиготипирование, MIRU-VNTR, генотип Beijing, кластер Central Asian/Russian, кластер B0/W148.

MOLECULAR AND GENETIC ANALYSIS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS POPULATION IN THE VOLOGDA REGION WITH LOW TUBERCULOSIS INCIDENCE

Vyazovaya A.A.^a, Lebedeva I.A.^b, Ushakova N.B.^b, Pavlov V.V.^b, Gerasimova A.A.^a, Solovieva N.S.^c, Zhuravlev V.Yu.^c, Narvskaya O.V.^{a,c}

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b Tuberculosis Dispensary of the Vologda Region, Vologda, Russian Federation

^c Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The Vologda Region is characterized by a relatively calm epidemic situation for tuberculosis in Russia: the incidence rate in 2010–2018 is decreased from 45.2 to 15.8 per 100 thousand of the population (44.4 in Russia). However, the proportion of patients with multiple drug resistance (MDR) of the pathogen increased from 12.1% in 2016 to 23.7% in 2018. The aim of the study was to characterize the genetic structure of the *M. tuberculosis* population and identify the main genotypes associated with the primary multidrug resistance of the pathogen in the Vologda Region. A total of 82 strains of *M. tuberculosis* isolated in 2018 from newly diagnosed tuberculosis patients were studied. Drug susceptibility testing was performed using the standard method of absolute concentration and BACTEC MGIT 960 kit. *M. tuberculosis* strains were assigned to the Beijing genotype and its main subtypes based on the analysis of specific markers. The Beijing strains were subtyped by the MIRU-VNTR method (24 standard loci), calculating the Hunter–Gaston Discriminatory Index (HGDI). Other strains of the non-Beijing group were spoligotyped. The majority of the strains were of the Beijing genotype (62.2%; 51 of 82). The most numerous cluster was Central Asian/Russian (41.5%; 34 of 82 strains). The shares of the Central Asia Outbreak (CAO) subtype and cluster B0/W148 amounted to 8.5% and 7.3%, respectively. The non-Beijing strains belonged to the genetic families T (11%; 9 of 82), LAM (11%), Haarlem (6.1%), and Ural (4.9%). Among 82 *M. tuberculosis* isolates, 33 (40.2%) MDR strains were identified, counting 27 of the Beijing genotype, including those of the Central Asian/Russian — 18 (66.7%), B0/W148 and CAO — 4 each (14.8%) clusters. MIRU-VNTR typing of 51 Beijing strains revealed 22 profiles (HGDI = 0.852); the largest clusters were 94-32 (35.3%) and 95-32 (15.7%), which included strains Central Asian/Russian and CAO. Four strains of genotype B0/W148 belonged to cluster 100-32. The loci QUB26 (HGDI = 0.493) and MIRU26 (HGDI = 0.388) had the highest polymorphism. For the first time, a molecular genetic study carried out in the Vologda region revealed the heterogeneity of the *M. tuberculosis* population with strains of the Beijing genotype dominated. At the same time, the share of the associated with MDR, epidemiologically and clinically significant cluster Beijing B0/W148, well defined in Russia and abroad, was only 7.3%, which is significantly less than in other regions of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (~19%). Concurrent, representatives of the Central Asian/Russian cluster of the Beijing genotype prevailed in the structure of genotypes and among MDR *M. tuberculosis* strains.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, multiple drug resistance, spoligotyping, MIRU-VNTR, Beijing genotype, cluster Central Asian/Russian, cluster B0/W148.

Введение

Вологодская область по численности населения (1 167 713 чел. на 2019 г.) — крупнейший, после Санкт-Петербурга и Ленинградской области, регион Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации (РФ). Площадь области — 144 527 км²; административный центр — город Вологда (311 846 чел.). Область граничит с восемью субъектами РФ: Архангельской областью на севере, Кировской — на востоке, Костромской и Ярославской — на юге, Тверской и Новгородской — на юго-западе, Ленинградской — на западе и Республикой Карелия — на северо-западе. Вологодская область характеризуется относительно спокой-

ной эпидемической ситуацией по туберкулезу (ТБ) в СЗФО и входит в число семи сравнительно благополучных регионов РФ. Показатель заболеваемости ТБ общего населения области за период 2010–2018 гг. снизился с 45,2 до 15,8 (28,6 по СЗФО; 44,4 по РФ) на 100 тыс. населения [5]. При этом заболеваемость ТБ постоянного населения также уменьшилась до 13,2 на 100 тыс. в 2018 г. (25,7 по СЗФО). В целом заболеваемость ТБ за 2018 г. сократилась на 26%, а смертность — на 14%. Однако отмечен рост доли инфицированных ВИЧ с 7,1% в 2017 г. до 9,6% в 2018 г. (20,9% и 23,1% по РФ) среди впервые выявленных больных ТБ постоянных жителей Вологодской области и рост заболеваемости ТБ больных с коинфекцией — 1,2 против

1,3 (8,3 и 8,5 по РФ) на 100 тыс. соответственно. В структуре впервые выявленного ТБ увеличилась доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) с 12,1% в 2016 г. до 23,7% (35,1% в 2018 г. (30,4% по СЗФО, 31,9 % по РФ) [5].

В структуре впервые выявленных бактериовыделителей при ТБ органов дыхания увеличилась доля больных МЛУ-ТБ с 28,4% в 2017 г. до 34,6% в 2018 г. (31,6% по СЗФО, 32,2% по РФ) [5]. Среди причин роста МЛУ-ТБ в РФ отмечают широкое распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства (линии, lineage) Beijing, в частности его основных кластеров — Central Asian/Russian (Центрально-Азиатский/Российский, СС1, также именуемый «кластер 94-32») и B0/W148 (СС2) [3, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15]. Неоднородный Central Asian/Russian кластер включает распространенный в Средней Азии, ассоциированный с устойчивостью к ПТП эпидемиологически значимый субтип CAO (англ. Central Asia Outbreak — Центрально-Азиатская вспышка), выявляемый и в России [8, 12].

В ряде регионов СЗФО доля штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing у впервые выявленных больных ТБ составляла 45–63% [1, 2, 11, 15]. По Вологодской области информация о распространенности генетических семейств возбудителя туберкулеза отсутствует, поскольку популяционные исследования *M. tuberculosis* на данной территории до настоящего времени не проводились.

Целью исследования была характеристика генетической структуры популяции *M. tuberculosis* и выявление основных генотипов, ассоциированных с первичной МЛУ возбудителя туберкулеза в Вологодской области.

Материалы и методы

Согласно официальным данным, с марта 2018 г. по март 2019 г. в Вологодской области был выявлен 161 больной ТБ (156 случаев — туберкулез легких, 4 — туберкулез плевры, 1 — внелегочный туберкулез), из них 110 бактериовыделителей. Критериями включения в исследование стали впервые выявленный туберкулез, возраст старше 18 лет, постоянное проживание в регионе, наличие культуры *M. tuberculosis*. Нами изучены 82 изолята *M. tuberculosis*, впервые полученных от бактериовыделителей (в том числе от 9 больных ВИЧ/ТБ), — 51 (62,2%) мужчины и 31 женщины. Культивирование клинического материала осуществляли с использованием стандартных методов; определение лекарственной чувствительности изолятов *M. tuberculosis* к ПТП проводили методом абсолютных кон-

центраций на плотных питательных средах и/или методом пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960 (приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109).

При наличии устойчивости к одному из ПТП (стрептомицину) штаммы *M. tuberculosis* считали монорезистентными, к двум препаратам (стрептомицину и изониазиду) — полирезистентными, одновременно устойчивые к рифампицину и изониазиду — мультирезистентными (МЛУ) (приказ Минздрава РФ № 951, ред. от 29.10.2014).

Выделение ДНК из чистых культур *M. tuberculosis*, выявление генотипа Beijing (включая кластеры B0/W148 и Central Asian/Russian, CAO), дифференциацию современной и древней сублиний генотипа Beijing, MIRU-VNTR-типирование по 24 локусам и сполиготипирование проводили как описано ранее [15]. Полученные сполигопробы сопоставляли с профилями из международной базы SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2>) и определяли сполиготип — SIT (Spoligotype International Type).

Число повторов в каждом локусе MIRU-VNTR — числовой профиль штамма — сравнивали с профилями в международной базе данных MIRU-VNTRplus (<http://www.miru-vntrplus.org>) и находили MIRU-VNTR-тип согласно номенклатуре (MLVA Mtbc 15-9). Построение филогенетического древа для оценки родства штаммов осуществляли методом невзвешенной попарной группировки с усреднением (Unweighted Pair-Group Method Using Arithmetic Averages, UPGMA). Для оценки аллельного полиморфизма локусов и дискриминирующей способности MIRU-VNTR-типирования рассчитывали индекс разнообразия Хантера–Гастона (HGDI, Hunter–Gaston Discriminatory Index) [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Excel и ресурса «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>), вычисляя значения критерия хи-квадрат Пирсона (для степеней свободы, f), точного критерия Фишера с помощью четырехпольных таблиц или произвольных таблиц сопряженности и отношения шансов (ОШ). Различия между группами считали статистически значимыми при доверительном интервале (ДИ) 95 % и $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 82 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных ТБ в Вологодской области, 34 (41,5%) были лекарственно-чувствительными (ЛЧ), 15 (18,3%) — моно- и полирезистентными. МЛУ обладали 33 (40,2%) штамма. Все МЛУ-штаммы, за исключением одного, проявляли устойчивость к стрептомицину; 72,7% (24 из 33) штаммов были резистент-

Таблица 1. Генотипы и лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis*

Table 1. Genotypes and drug resistance of *M. tuberculosis* strains

Генотип Genotype	ЛЧ Sensitive n = 34	М/П* M/P* n = 15	МЛУ MDR n = 33	Всего Total n = 82
Beijing	14	10	27	51
B0/W148	0	2	4	6
Central Asian/Russian	11	5	18	34
Central Asia Outbreak (CAO)	0	3	4	7
Другой/Other	2	0	1	3
Древний/Ancient	1	0	0	1
Non-Beijing	20	5	6	31
T	6	1	0	7
LAM	7	2	2	11
Ural	2	0	2	4
Haarlem	2	1	2	5
Unknown	3	1	0	4

Примечание. * Моно-/полирезистентный.
Note. Mono-/polyresistant.

ны к этамбутолу, 18,2% — к пиразинамиду. Устойчивостью к инъекционным ПТП — канамицину и капреомицину — обладали 45,5 и 9,1% штаммов соответственно. Доля МЛУ-штаммов у больных ВИЧ+/ТБ (77,8%; 7 из 9) значительно превышала таковую у ВИЧ-отрицательных больных ТБ (35,6%; 26 из 73) ($p < 0,05$).

Установлена принадлежность 62,2% (51 из 82) штаммов *M. tuberculosis* к генотипу Beijing (табл. 1), что сопоставимо с данными по Калининградской области (63,0%) [1]. Для сравнения: в среднем по СЗФО доля генотипа Beijing в разные периоды составляла около 50,0% [2, 11, 15].

Штаммы генотипа Beijing, за исключением одного ЛЧ, относились к современной сублинии, преобладающей в российской популяции *M. tuberculosis* [10]. Как видно из табл. 1, наиболее многочисленным был кластер Central Asian/Russian (41,5%; 34 из 82 штаммов). Доля субтипа CAO в исследуемой выборке составила 8,5% (7 из 82), что превышало значение данного показателя в Омской области (3,8%; 5 из 131)

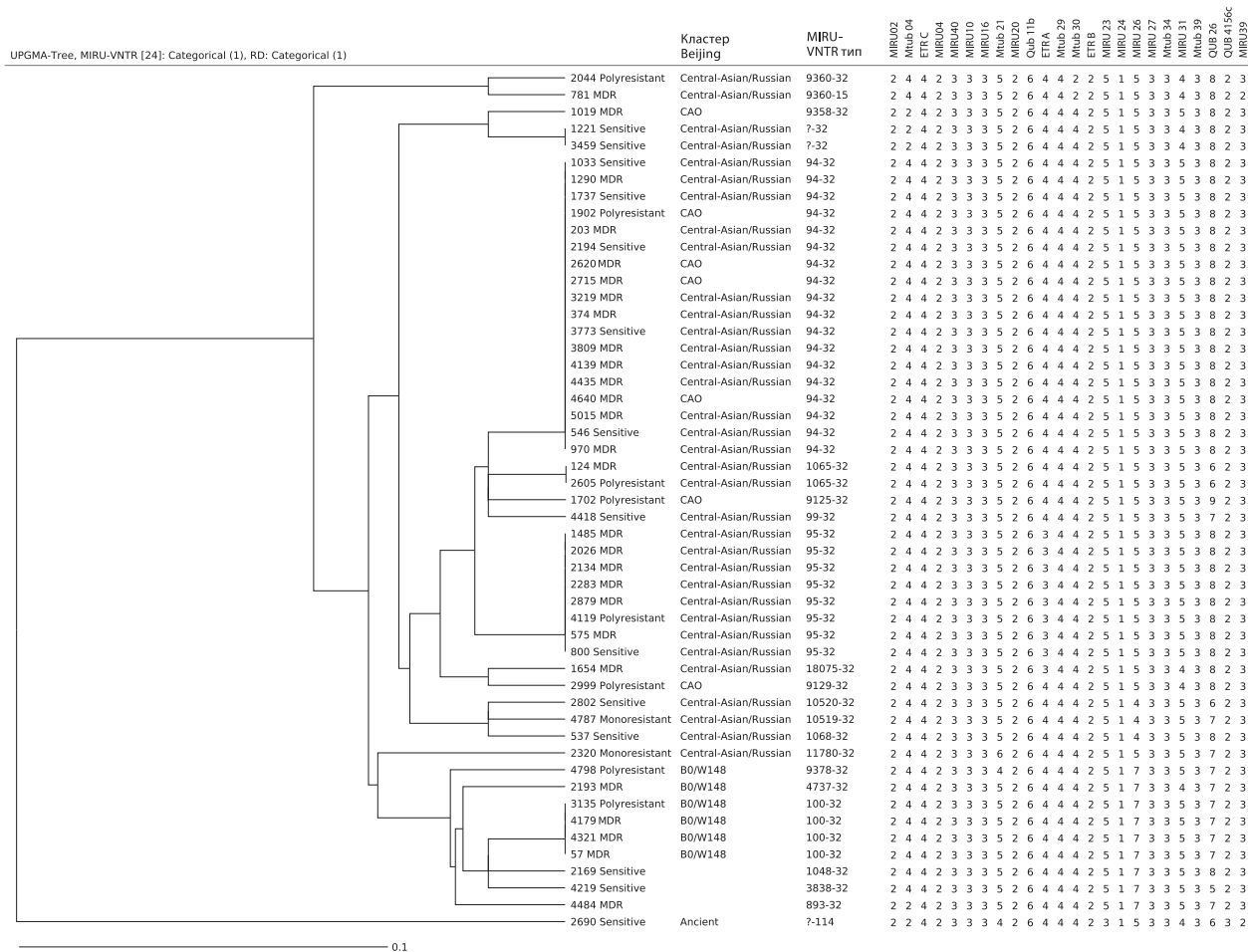


Рисунок 1. Дендрограмма на основе профилей 24 локусов MIRU-VNTR штаммов Beijing *M. tuberculosis*

Figure 1. The dendrogram plotted by using 24 MIRU-VNTR loci of *M. tuberculosis* Beijing strains

Примечание. Для каждого штамма указаны номер и отношение к ПТП (Sensitive — ЛЧ, Monoresistant — монорезистентность, Polyresistant — полирезистентность, MDR — МЛУ).

Note. Strain number, drug resistance profile (Sensitive, Monoresistant, Polyresistant, MDR) are depicted in box.

LAM включало девять (11%) штаммов, из них два обладали МЛУ. Штаммы генотипа Ural (4,9%; 4) были представлены лишь одним сполитотипом — SIT262, и, как видно из таблицы 2, два штамма проявляли МЛУ. Семейство Haarlem представлено пятью (6,1%) штаммами, в том числе двумя МЛУ-штаммами (SIT50 и SIT511). Сравнимые значения частоты встречаемости генотипов T (14 и 15%), LAM (10 и 12%) и Haarlem (5 и 4%) наблюдали в Республиках Карелия и Коми, генотипа Ural (6 и 7%) — в Калининградской области и Республике Коми соответственно [1, 2, 15].

Доля МЛУ штаммов non-Beijing составила 7,3% (6 из 82) (табл. 1), что близко к показателю по Калининградской области (9,6%, 7 из 73; $p = 0,611$) и Республике Карелия (10,3%, 7 из 78; $p = 0,702$) и незначительно превышает показатель по Республике Коми (3,8%, 5 из 130; $p =$

0,268) [1, 2, 15]. Доли устойчивых к этамбутолу МЛУ-штаммов Beijing (81,5%; 22 из 27) и non-Beijing (33,3%; 2 из 6) существенно различались ($p < 0,05$).

С учетом выявленных различий между группами Beijing и non-Beijing штаммов *M. tuberculosis* был проведен анализ клинико-эпидемиологических данных пациентов (табл. 3). В обеих группах преобладали мужчины (суммарно 62,2%), что в целом отражает статистику заболеваемости туберкулезом мужчин в России (67,8%) [5]. Однако статистически значимой связи между полом пациентов и генотипом возбудителя не обнаружено (табл. 3). Средний возраст инфицированных возбудителем генотипа Beijing составил 42,8 года против non-Beijing 47 лет. Выявлена статистически значимая связь между возрастом пациентов и генотипом возбудителя ($\chi^2 = 8,417$ при $f = 3$; $p = 0,039$). При этом

Таблица 3. Характеристика больных туберкулезом, вызванным штаммами *M. tuberculosis* генотипа Beijing и non-Beijing

Table 3. Characteristics of patients with tuberculosis caused by *M. tuberculosis* strains of Beijing and non-Beijing genotypes

Характеристика Characteristics	Beijing N, абс./ abs. (%)	non-Beijing N, абс./ abs. (%)	χ^2	Уровень значимости p-value	ОШ OR	95% ДИ 95% CI
Всего/Total	51 (100)	31 (100)				
Пол/Sex						
мужчины/males	29 (56,9)	22 (71,0)	1,631	0,202	0,54	0,21–1,40
женщины/females	22 (43,1)	9 (29,0)				
Средний возраст, лет/Median age, years						
мужчины/males	43,6±12,6	48,3±9,4				
женщины/females	41,6±11,8	43,7±6,4				
Возрастные группы, лет/Age groups, years						
18–34	18 (35,3)	3 (9,7)	6,641	0,010	5,091	1,357–19,095
35–44	10 (19,6)	13 (41,9)	4,763	0,030	0,338	0,125–0,912
45–54	11 (21,6)	7 (22,6)	0,012	0,915		
55 и старше/55 and older	12 (23,5)	8 (25,8)	0,054	0,816		
Место проживания/Residence						
городские жители/urban	32 (62,7)	18 (58,1)	0,178	0,674	1,216	0,489–3,027
сельские жители/rural	19 (37,3)	13 (41,9)				
ВИЧ+/HIV+	8 (15,7)	1 (3,2)	0,142*	> 0,05	5,581	0,663–46,992
Клинические формы туберкулеза/Clinical forms of tuberculosis						
инфильтративный туберкулез легких infiltrative pulmonary tuberculosis	27 (52,9)	15 (48,4)	0,160	0,690		
диссеминированный туберкулез легких disseminated pulmonary tuberculosis	11 (21,6)	8 (25,8)	0,195	0,660		
очаговый туберкулез легких focal pulmonary tuberculosis	3 (5,9)	2 (6,5)	0,138*	0,711		
фиброзно-кавернозный туберкулез cavernous tuberculosis	2 (3,9)	0	0,524*	> 0,05		
генерализованный туберкулез generalised tuberculosis	2 (3,9)	1 (3,2)	0,361*	> 0,05		
прочие other	6 (11,8)	5 (16,1)	0,316	0,574		

Примечание. * — точный критерий Фишера (двусторонний).

Note. Fisher exact test (two tailed).

значимые различия выявлены в возрастных группах 18–34 (чаще встречался генотип Beijing) и 35–44 (чаще встречались другие генотипы — non-Beijing) (табл. 3). Лица данного возраста принадлежат к группе трудоспособного и наиболее социально активного населения, что повышает риск распространения туберкулеза.

В 2018 г. среди впервые выявленных больных ТБ из числа постоянных жителей Вологодской области доля ВИЧ-положительных составила 9,6% [5]. В нашем исследовании доля зараженных ВИЧ среди пациентов, инфицированных возбудителем генотипа Beijing, составила 15,7% против 3,2% в группе инфицированных другими генотипами (non-Beijing) возбудителя. Среди клинических диагнозов в обеих группах чаще встречались инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких. Связь между клинической формой туберкулеза, ВИЧ статусом

пациентов и генотипом возбудителя (Beijing или non-Beijing) статистически не значима ($p > 0,05$) (табл. 3).

Далее был проведен анализ распределения основных генотипов возбудителя у больных туберкулезом на территориях в Вологодской области (рис. 2): на северо-западе ($n = 11$), юго-западе ($n = 17$), в центральной части ($n = 11$), на востоке ($n = 10$). Отдельно оценивали структуру генотипов *M. tuberculosis* больных ТБ, проживающих в Вологде ($n = 33$). Как видно на рис. 2, штаммы генотипа Beijing преобладали на всех территориях, однако их доля была больше на северо-западе, нежели в других районах Вологодской области. Распределение штаммов Beijing кластера Central Asian/Russian по территории области было относительно равномерным.

Штаммы кластера B0/W148 и субтипа CAO кластера Central Asian/Russian (по 18,2%) гено-

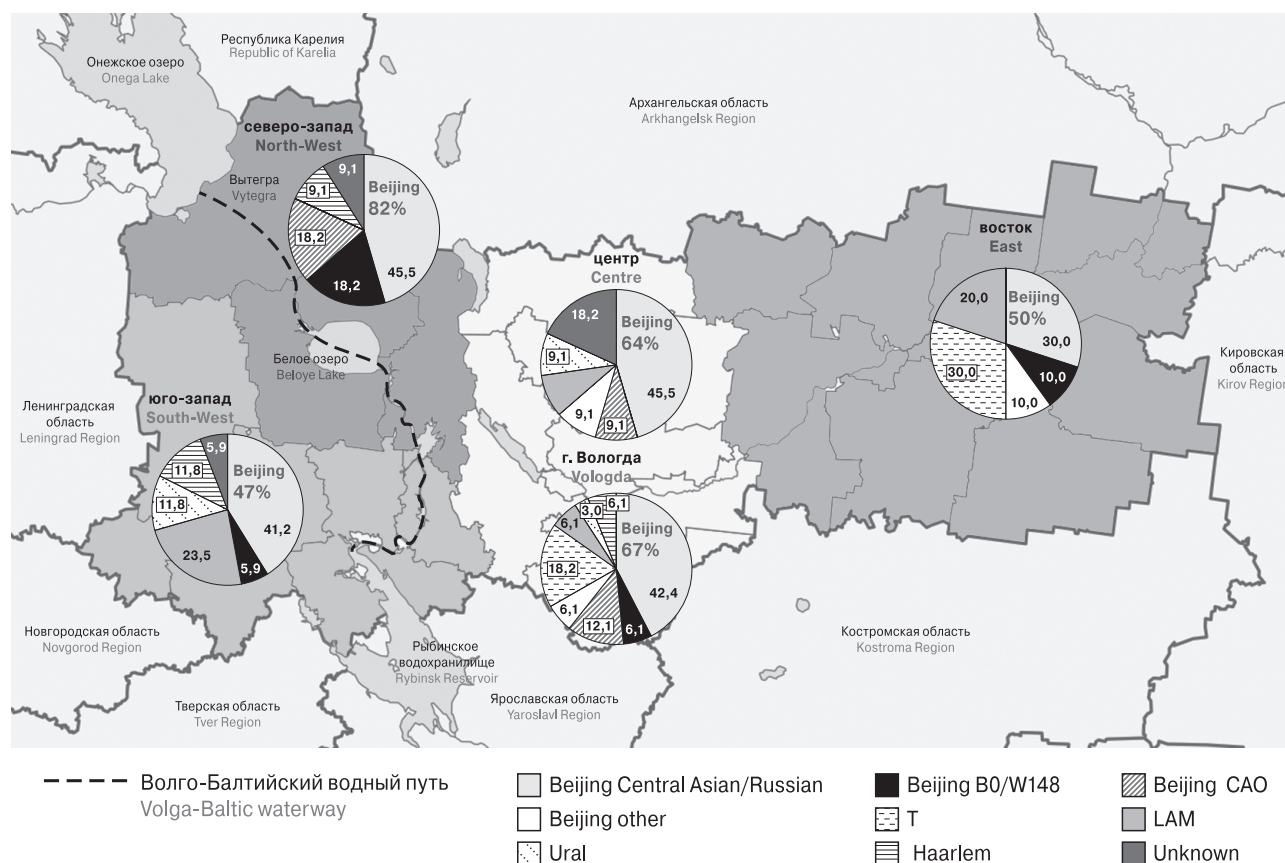


Рисунок 2. Генотипы *M. tuberculosis* в Вологодской области

Figure 2. Genotypes of *M. tuberculosis* identified in the Vologda Region

Примечания. Северо-запад области включали Вытегорский, Белозерский, Вашкинский и Кирилловский районы; юго-запад — Чагодощенский, Устюженский, Кадуйский, Череповецкий, Бабаевский и Шекснинский районы; центральная часть — Вологодский, Усть-Кубинский, Вожегодский, Харовский, Сямженский, Сокольский, Междуреченский и Грязовецкий районы; восток — Верховажский, Тотемский, Бабушкинский, Тарногский, Нюксенский, Великоустюгский, Кичменгско-Городецкий и Никольский районы.

Notes. The North-West of the Region consisted of Vytegor'sky, Belozersky, Vashkinsky and Kirillovsky Districts; South-West — Chagodoshchensky, Ustyuzhensky, Kaduysky, Cherepovets, Babaevsky and Sheksninsky Districts; the central part — Vologda District, Ust-Kubinsky, Vozhegodsky, Kharovsky, Syamzhensky, Sokolsky, Mezhdurechensky and Gryazovets Districts; East — Verkhovazhsky, Totemsky, Babushkinsky, Tarnogsky, Nyuksensky, Velikoustyugsky, Kichmengo-Gorodetsky and Nikolsky Districts.

типа Beijing преимущественно были выделены в северо-западных районах области (рис. 2). Данная территория отличается развитой транспортной инфраструктурой: именно здесь проходит обеспечивающий коммуникацию Волго-Балтийский водный путь (объединяет в единую систему воды Балтийского, Белого, Каспийского, Азовского и Черного морей), что может способствовать распространению определенных вариантов возбудителя туберкулеза.

Согласно гипотезе появления штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing на территории бывшего СССР, первоначально штаммы данного генотипа были занесены из Китая работниками Китайско-Восточной железной дороги, а затем получили распространение в исправительно-трудовых лагерях (ИТЛ) системы ГУЛАГ и среди гражданского населения СССР [6]. В Вологодской области самым крупным являлся Вытегорский ИТЛ (Вытегорлаг, дислоцировался в г. Вытегра) (1948–1952 гг.), контингент которого был привлечен к строительству Волго-Балтийского водного пути на участке «озеро Онежское — озеро Белое» [4]. Это отчасти объясняет циркуляцию штаммов генотипа Beijing в целом, а также кластера B0/W148 и субтипа CAO кластера Central Asian/Russian на северо-западе Вологодской области в современных условиях.

В структуре *M. tuberculosis* группы non-Beijing распределение штаммов других генетических семейств также имело свои особенности. Популяции *M. tuberculosis* Вологды и юго-запада области оказались неоднородными; штаммы

семейства T были обнаружены только на востоке области и в Вологде (рис. 2).

Отмеченные тенденции в географическом распределении генотипов *M. tuberculosis* в Вологодской области следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки, относительно короткого периода наблюдения (1 год) и неполноты эпидемиологической характеристики случаев заболевания.

Заключение

Впервые проведенное в Вологодской области молекулярно-генетическое исследование возбудителя ТБ позволило выявить гетерогенность популяции *M. tuberculosis*, в которой более половины (62%) штаммов принадлежали к генотипу Beijing. При этом доля распространенного в России и за ее пределами кластера Beijing B0/W148, ассоциированного с МЛУ, составила лишь 7,3%, что значительно меньше, чем в других регионах СЗФО РФ (~19%). Вместе с тем в структуре генотипов и среди МЛУ-штаммов *M. tuberculosis* преобладали представители кластера Central Asian/Russian генотипа Beijing.

Представленные данные могут послужить основой для разработки методологии молекулярно-генетического мониторинга популяции *M. tuberculosis* в целях совершенствования контроля распространения эпидемиологически и клинически значимых вариантов возбудителя туберкулеза в Вологодской области и других регионах Северо-Запада России.

Список литературы/References

1. Военнопленные в СССР. 1936–1956. Том 6. Лагеря для военнопленных НКВД-МВД СССР (1939–1956) / под ред. М.М. Загоруйко. *Волгоград, 2013. 766 с.* [War prisoners in the USSR. 1936–1956. Volume 6. Penitentiary camps for prisoners of war of the NKVD-Ministry of Internal Affairs of the USSR (1939–1956). *Volgograd, 2013. 766 p.* (In Russ.)]
2. Вязовая А.А., Ахмедова Г.М., Соловьева Н.С., Герасимова А.А., Старкова Д.А., Туркин Е.Н., Журавлев В.Ю., Нарвская О.В., Мокроусов И.В. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Калининградской области России: 10 лет спустя // *Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 4. С. 367–374.* [Vyazovaya A.A., Akhmedova G.M., Solovieva N.S., Gerasimova A.A., Starkova D.A., Turkin E.N., Zhuravlev V.Y., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kaliningrad region of Russia: 10 years after. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 367–374.* (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-367-374
3. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Сунчалина Т.В., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Нарвская О.В. Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия // *Туберкулез и болезни легких. 2016. № 8. С. 48–53.* [Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Sunchalina T.V., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V. Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* population in Republic of Karelia. *Tuberkulez i bolezni legkih = Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, no. 8, pp. 48–53.* (In Russ.)] doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-48-53
4. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Синьков В.В., Хромова П.А., Орлова Е.А., Кошечев 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.)] doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-88-94
5. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2017–2018 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. 101 с. [Resources and activities of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2017–2018 (statistical materials). М.: RIO TSNIOIZ, 2019. 101 p. (In Russ.)]
6. Синьков В.В., Огарков О.Б., Савилов Е.Д. Реконструкция эпидемической истории «пекинского генотипа» *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполитипирования // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2011. № 3. С. 25–29.* [Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Savilov E.D. Reconstruction of the epidemic his-

- tory of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and Former Soviet Countries using spoligotyping. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija = Molecular Genetics Microbiology and Virology*, 2011, no. 3, pp. 25–29. (In Russ.)]
7. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еремеева Н.И., Вязовая А.А., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. С. 21–28. [Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Ural region, Russia. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 21–28. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-21-28
 8. Merker M., Barbier M., Cox H., Rasigade J.P., Feuerriegel S., Kohl T.A., Diel R., Borrell S., Gagneux S., Nikolayevskyy V., Andres S., Nübel U., Supply P., Wirth T., Niemann S. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. *eLife*, 2018, no. 7: e38200. doi: 10.7554/eLife.38200
 9. 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. the 3rd, Bonnet M., Borroni E., Campos-Herrero I., Wirth T. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nature Genetics*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 242–249. doi: 10.1038/ng.3195
 10. Mokrousov I., Ly H.M., Otten T., Lan N.N., Vyshnevskiy B., Hoffner S., Narvskaya O. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography. *Genome Res.*, 2005, vol. 15, no. 10, pp. 1357–1364. doi: 10.1101/gr.3840605
 11. Narvskaya O., Mokrousov I., Otten T., Vishnevsky B. Molecular markers: application for studies of *Mycobacterium tuberculosis* population in Russia. In: Trends in DNA Fingerprinting Research. Ed. by M.M. Read. *New York: Nova Science Publishers*, 2005, pp. 111–125.
 12. 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, vol. 57, no. 7: e00215-19. doi: 10.1128/JCM.00215-19
 13. Umpeleva T., Belousova K., Golubeva L., Boteva T., Morozova I., Vyazovaya A., Mokrousov I., Eremeeva N., Vakhrusheva D. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* in the “closed” Russian town with limited population migration. *Infect. Genet. Evol.*, 2020, no. 79: 104174. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104174
 14. Vyazovaya A., Mokrousov I., Solovieva N., Mushkin A., Manicheva O., Vishnevsky B., Zhuravlev V., Narvskaya O. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrug-resistant clone *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 4, pp. 2349–2357. doi: 10.1128/AAC.04221-14
 15. Vyazovaya A., Proshina E., Gerasimova A., Avadenii I., Solovieva N., Zhuravlev V., Narvskaya O., Mokrousov I. Increased transmissibility of Russian successful strain Beijing B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis*: Indirect clues from history and demographics. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2020, vol. 122: 101937. doi: 10.1016/j.tube.2020.101937

Авторы:

Вязовая А.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Лебедева И.А., зав. клинико-диагностической лабораторией БУЗ ВО Вологодский областной противотуберкулезный диспансер, г. Вологда, Россия;
Ушакова Н.Б., зам. главного врача по медицинской части БУЗ ВО Вологодский областной противотуберкулезный диспансер, г. Вологда, Россия;
Павлов В.В., главный врач БУЗ ВО Вологодский областной противотуберкулезный диспансер, г. Вологда, Россия;
Герасимова А.А., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Соловьева Н.С., к.м.н., зав. бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
Журавлев В.Ю., к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
Нарвская О.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; научный консультант ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Vyazovaya A.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Lebedeva I.A., Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics, Tuberculosis Dispensary of the Vologda Region, Vologda, Russian Federation;
Ushakova N.B., Deputy of Chief Medical Officer, Tuberculosis Dispensary of the Vologda Region, Vologda, Russian Federation;
Pavlov V.V., Head Physician, Tuberculosis Dispensary of the Vologda Region, Vologda, Russian Federation;
Gerasimova A.A., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Solovieva N.S., PhD (Medicine), Head of the Bacteriological Laboratory, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhuravlev V.Yu., PhD (Medicine), Head of the Department of the Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Narvskaya O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Scientific Advisor, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.07.2020
 Отправлена на доработку 10.12.2020
 Принята к печати 30.12.2020

Received 17.07.2020
 Revision received 10.12.2020
 Accepted 30.12.2020