

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ: 10 ЛЕТ СПУСТЯ

А.А. Вязовая<sup>1</sup>, Г.М. Ахмедова<sup>2</sup>, Н.С. Соловьева<sup>3</sup>, А.А. Герасимова<sup>1</sup>, Д.А. Старкова<sup>1</sup>,  
Е.Н. Туркин<sup>2</sup>, В.Ю. Журавлев<sup>3</sup>, О.В. Нарвская<sup>1,3</sup>, И.В. Мокроусов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ Противотуберкулезный диспансер Калининградской области, г. Калининград, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** В Калининградской области за последние десять лет заболеваемость туберкулезом существенно снизилась (с 134/100 000 в 2006 г. до 50,6/100 000 в 2015 г.), однако по-прежнему превышает средний показатель по Северо-Западному федеральному округу — 40,7/100 000. Учитывая увеличение удельного веса первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя с 23,9% в 2010 г. до 30,5% в 2015 г., целью настоящего исследования был анализ современной структуры популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Калининградской области и оценка тенденций ее изменения в пространственно-временном контексте. Было изучено 73 изолята *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2015 г. Лекарственная устойчивость (ЛУ) выявлена у 46 (63,0%) штаммов *M. tuberculosis*, из них 32 (43,8%) обладали мультирезистентностью. Установлена принадлежность к генотипу Beijing 46 (63,0%) из 73 штаммов *M. tuberculosis*. Доля кластера B0/W148 генотипа Beijing составила 19,2% (14 из 73). Сполиготипирование 27 штаммов non-Beijing *M. tuberculosis* позволило выделить 15 сполиготипов 5 генетических семейств — T, LAM, Ural, S, X. Около половины (16; 51,6%) штаммов non-Beijing были представлены сполиготипами — SIT42, SIT53, SIT262, SIT444. В гетерогенной группе T преобладали преимущественно лекарственно чувствительные штаммы сполиготипа SIT53. Более половины (55,6%) штаммов генотипа LAM проявляли ЛУ. Семейство Ural было малочисленно (5,5%) и включало в себя штаммы *M. tuberculosis*, сполиготипы которых хорошо известны в России — SIT35 и SIT262, так и один новый, ранее не встречавшийся. МЛУ статистически значимо была связана с генотипом Beijing: 56,5% против 25,9% у штаммов прочих генотипов (суммарно) ( $P = 0,0134$ ). При этом все 14 штаммов эпидемиологически и клинически значимого кластера B0/W148 были мультирезистентными. Доля МЛУ штаммов генотипа Beijing существенно не изменилась: в 2006 г. — 61,3%, в 2015 г. — 56,5% ( $P = 0,6773$ ). Однако расширился спектр лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам первого ряда: если ранее большинство (78,9%) МЛУ штаммов дополнительно проявляли устойчивость лишь к стрептомицину, то в настоящем исследовании 72,0% МЛУ штаммов были устойчивы к стрептомицину, этамбутолу и пиперазину. Доля МЛУ штаммов non-Beijing составила 25,9%, что существенно выше аналогичного показателя 2006 г. — 2,2% ( $P = 0,0124$ ). Сравнительно меньшая доля штаммов генотипа Beijing (50%) обнаружена у больных туберкулезом, проживающих на побережье Балтийского моря, регионе с относительно благополучной социально-экономической ситуацией и более высоким качеством жизни населения.

## Адрес для переписки:

Вязовая Анна Александровна  
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,  
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.  
Тел.: (812) 233-21-49. Факс: (812) 233-20-92.  
E-mail: annavyazovaya@pasteur.org.ru

## Contacts:

Anna A. Vyazovaya  
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,  
St. Petersburg Pasteur Institute.  
Phone: +7 (812) 233-21-49. Fax: +7 (812) 233-20-92.  
E-mail: annavyazovaya@pasteur.org.ru

## Библиографическое описание:

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. doi: 10.15789/2220-7619-2017-  
4-367-374

## Citation:

Vyazovaya A.A., Akhmedova G.M., Solovieva N.S., Gerasimova A.A.,  
Starkova D.A., Turkin E.N., Zhuravlev V.Yu., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V.  
Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kaliningrad region of Russia:  
10 years after // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya  
i immunitet, 2017, vol. 7, no. 4, pp. 367–374. doi: 10.15789/2220-7619-2017-  
4-367-374

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-14-00292)

Таким образом, современную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Калининградской области критически определяет нарастающая циркуляция МЛУ штаммов генетического семейства Beijing, а также существенное увеличение доли МЛУ штаммов других генотипов.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, молекулярная эпидемиология, Калининградская область, *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, сполиготипирование, генотип Beijing.

## MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS IN THE KALININGRAD REGION OF RUSSIA: 10 YEARS AFTER

Vyazovaya A.A.<sup>a</sup>, Akhmedova G.M.<sup>b</sup>, Solovieva N.S.<sup>c</sup>, Gerasimova A.A.<sup>a</sup>, Starkova D.A.<sup>a</sup>, Turkin E.N.<sup>b</sup>, Zhuravlev V.Yu.<sup>c</sup>, Narvskaya O.V.<sup>a,c</sup>, Mokrousov I.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Tuberculosis Dispensary of the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** In the Kaliningrad region, the incidence of tuberculosis (TB) has declined significantly over the past decade (from 134/100 000 in 2006 to 50.6/100 000 in 2015), but still exceeds the average for the North-West Russia (40.7/100 000). In view of the increase in the proportion of primary multidrug resistance (MDR) of the causative agent from 23.9% in 2010 to 30.5% in 2015, the aim of this study was to analyze the current *Mycobacterium tuberculosis* population structure in the Kaliningrad region and to evaluate its spatial-temporal trends. The 73 *M. tuberculosis* isolates from patients with pulmonary TB newly diagnosed in 2015 were studied. Drug resistance (DR) was detected in 46 (63.0%) *M. tuberculosis* strains; of these, 32 (43.8%) were multidrug-resistant (MDR). The 46 (63.0%) of 73 *M. tuberculosis* strains were of the Beijing genotype with 19.2% (14 out of 73) share of the B0/W148 cluster. Spoligotyping of 27 non-Beijing *M. tuberculosis* strains made it possible to identify 15 spoligotypes of 5 genetic families — T, LAM, Ural, S, X. About half (16; 51.6%) of non-Beijing strains were represented by spoligotypes — SIT42, SIT53, SIT262, and SIT444. In a heterogeneous group T, mostly drug-susceptible strains of spoligotype SIT53 were prevailing. More than half (55.6%) of the LAM genotype strains exhibited DR. The Ural family was small (5.5%) and included strains of well-known in Russia *M. tuberculosis* spoligotypes SIT35 and SIT262, and one new, not found previously. MDR was statistically significantly associated with the Beijing genotype: 56.5% versus 25.9% in strains of other genotypes (in total) ( $P = 0.0134$ ). Moreover, all 14 strains of epidemiologically and clinically significant B0/W148 cluster were MDR. The proportion of MDR strains of the Beijing genotype did not change significantly: in 2006 it was 61.3%, in 2015 — 56.5% ( $P = 0.6773$ ). However, the spectrum of drug resistance to first-line anti-TB drugs expanded. If previously the majority (78.9%) of MDR strains additionally exhibited resistance to streptomycin only, in present study 72.0% of MDR strains were resistant to streptomycin, ethambutol, and pyrazinamide. The proportion of MDR strains of non-Beijing genotypes was 25.9%, a significantly higher than the similar indicators in 2006 — 2.2% ( $P = 0.0124$ ). A relatively smaller proportion of strains of the Beijing genotype (50%) was found in TB patients from the shores of the Baltic Sea, a territory with a relatively more favorable socio-economic situation and a higher standard of living. Thus, the current epidemiological situation of TB in the Kaliningrad region is crucially determined by the growing circulation of MDR Beijing family strains, as well as a significant increase in the proportion of MDR strains of other genotypes.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, molecular epidemiology, Kaliningrad region, *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, spoligotyping, Beijing genotype.

## Введение

Туберкулез (ТБ) остается одной из основных проблем здравоохранения. В Европейском регионе ВОЗ в 2015 г. было зарегистрировано около 323 000 новых случаев и 32 000 смертей от ТБ, в основном, в странах Восточной (в том числе и России) и Центральной Европы, где, по оценкам ВОЗ, был выявлен один из пяти случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (<http://www.euro.who.int/tb>). При этом доли МЛУ-ТБ среди впервые выявленных и ранее леченных больных составили 16 и 48% соответственно. В список 18 стран Европы с высоким бременем МЛУ-ТБ, помимо

Российской Федерации (РФ), входят Беларусь, Украина, Латвия, Эстония, Литва (<http://www.euro.who.int/tb>).

Калининградская область является географически уникальным регионом, так как это самая западная территория и полуэксклав России, окруженный Балтийским морем и сухопутными границами: на юге — с Польшей, а на севере и востоке — с Литвой. Калининград является вторым по численности населения (первый — Санкт-Петербург) городом Северо-Западного региона РФ и одним из шести основных центров внутреннего миграционного притяжения в России за последние два десятилетия (<http://demoscope.ru/weekly/2014/0595/demoscope595>).

pdf). В центральной части Калининградской области находится пересечение двух важнейших транспортных осей области: «Запад–Восток» (Калининград–Вильнюс) и «Север–Юг» (Черняховск–Рига).

За последние десять лет заболеваемость ТБ на территории области существенно снизилась (с 134/100 000 в 2006 г. до 50,6/100 000 в 2015 г.), однако по-прежнему превышает средний показатель по Северо-Западному федеральному округу (СЗФО) — 40,7/100 000 (РФ — 57,7/100 000) (<http://mednet.ru/i>). Согласно оценке ВОЗ, в 2015 г. в соседних странах заболеваемость ТБ на 100 000 населения и доля МЛУ-ТБ составили: в Литве — 56 и 23,2%, в Польше — 19 и 0,9% ([www.who.int/tb/data](http://www.who.int/tb/data)) (рис. 1).

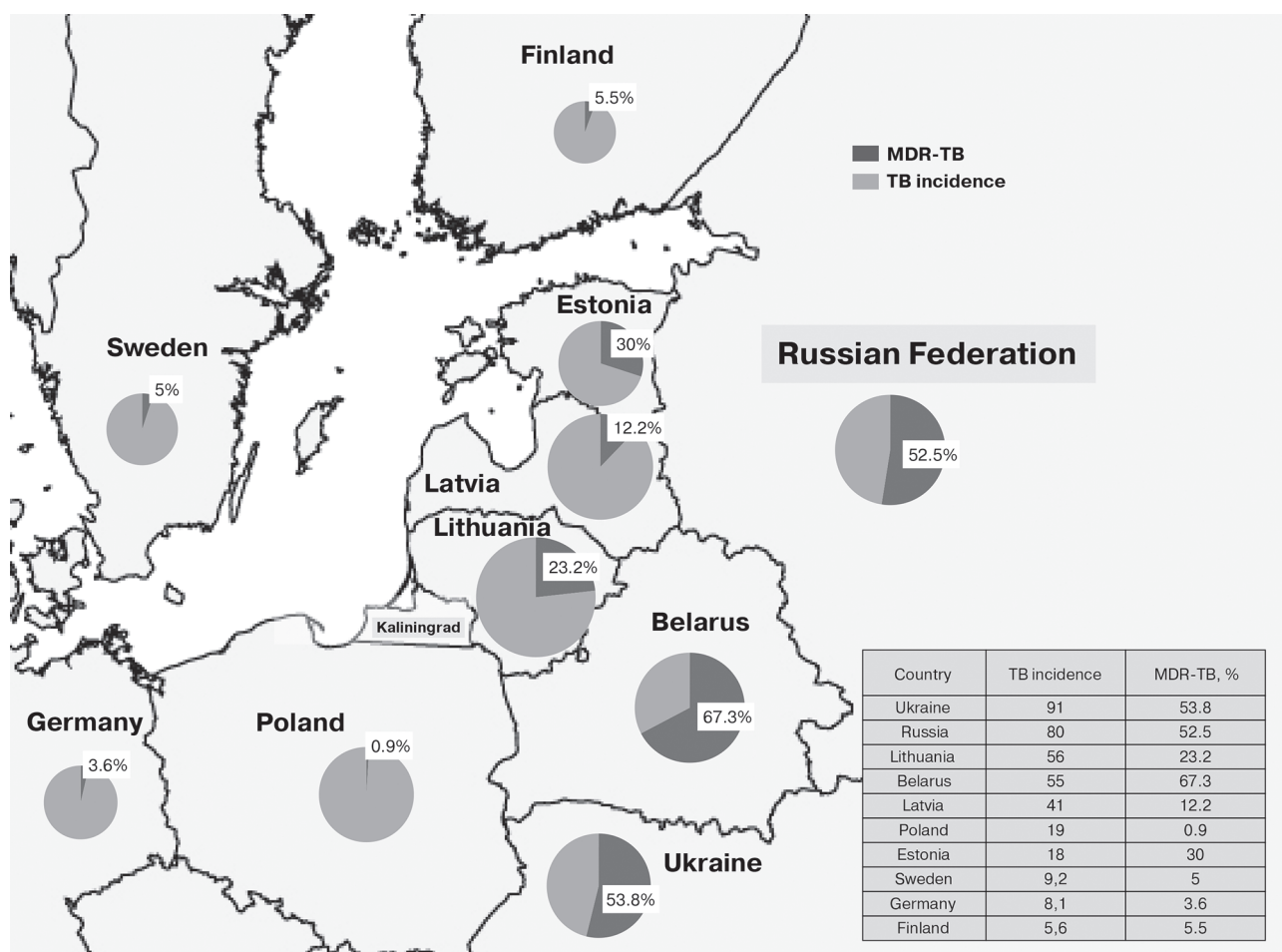
Понимание молекулярной структуры локальных популяций *Mycobacterium tuberculosis* и выявление наиболее эпидемиологически и/или клинически значимых геновариантов имеет значение для информированной реализации локальных и региональных программ борьбы с ТБ и выработки адекватных мер эпидемиологического надзора. В частности, наше предыдущее исследование популяции *M. tuberculosis*

в Калининградской области в 2006 г. определило основные циркулирующие генотипы возбудителя и установило ассоциацию штаммов генетического семейства Beijing с МЛУ [17].

Учитывая увеличение удельного веса первичной МЛУ возбудителя с 23,9% в 2010 г. до 30,5% в 2015 г., целью настоящего исследования был анализ современной структуры популяции *M. tuberculosis* в Калининградской области и оценка тенденций ее изменения в пространственно-временном контексте.

## Материалы и методы

Согласно официальным данным в Калининградской области в 2015 г. выявлено 395 больных туберкулезом легких, из них 249 бактериовыделителей. Исходными критериями включения в исследование являлись: 1) впервые выявленный туберкулез легких; 2) возраст старше 18 лет; 3) постоянное проживание в Калининграде и Калининградской области; 4) наличие изолята *M. tuberculosis*. Из сформированной выборки (n = 216) в исследование было включено 73 произвольно отобранных изолята: 53 получены от мужчин



**Рисунок 1. Заболеваемость ТБ (на 100 000 населения) и доля МЛУ-ТБ (согласно оценке ВОЗ, 2015 г.)**  
Figure 1. The estimated TB incidence (per 100 000 population) and the proportion of MDR-TB (WHO, 2015)





**Таблица 2. Генотипы и лекарственная устойчивость штаммов *M. tuberculosis***Table 2. Genotypes and drug resistance of *M. tuberculosis* strains

Генотип Genotype	ЛЧ Sensitive (n = 26)	Моно-/ Полирезистентные Mono-/Polyresistant (n = 14)	МЛУ MDR (n = 33)	Всего Total (n = 73)
<b>Beijing</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>26</b>	<b>46</b>
<b>Beijing B0/W148-кластер/Beijing B0/W148-cluster</b>	0	0	14	14
<b>Beijing другие/Beijing, other</b>	12	8	12	32
<b>Non-Beijing</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>27</b>
<b>LAM</b>	4	2	3	9
<b>T</b>	7	1	3	11
<b>Ural</b>	1	2	1	4
<b>S</b>	0	1	0	1
<b>X</b>	1	0	0	1
<b>Unknown</b>	1	0	0	1

странах Европы распространенность штаммов Beijing относительно невелика: Финляндия — 5,2%, Швеция — 5,8%, Польша — 6,5%, причем их источники иные и более разнообразные, включая, в частности, штаммы, занесенные из Восточной Азии [6, 11, 24].

Известно, что на Северо-Западе России в популяции *M. tuberculosis* генотипа Beijing широко представлены штаммы кластера B0/W148, ранее определенного как успешный российский вариант микобактерий туберкулеза [14]. Этот геновариант был впервые выявлен в середине-конце 1990-х гг. [4, 13, 23] и характеризуется значимой ассоциацией с МЛУ и повышенной кластеризацией (даже при сравнении с другими вариантами семейства Beijing) [14]. Была показана высокая способность штаммов B0/W148 к распространению (трансмиссивность), в том числе описан случай нозокомиальной передачи [21]. В нашем исследовании доля штаммов кластера B0/W148 генотипа Beijing составила 19,2%, что выше, чем в европейской части России и сходно с ситуацией в Сибири, где доля B0/W148 составляла 20–22% [14]. В то же время при таких сравнениях следует учитывать, что предыдущие исследования проводились в разные годы.

Генотипирование остальных 27 штаммов *M. tuberculosis* (non-Beijing) позволило выделить 15 сполитипов 5 генетических семейств — T, LAM, Ural, S, X и один неклассифицированный (Unknown) (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что около половины из них (51,6%) были представлены сполитипами — SIT42, SIT53, SIT262, SIT444; 11 (38,7%) штаммов были уникальны (в том числе один — с новым сполитипографом). Более половины (55,6%) штаммов генотипа LAM проявляли ЛУ (табл. 2). Распределение штаммов LAM в Северо-Западном регионе России неоднородно. Так, если в Карелии и Ленинградской области их доля составляла 10,3% (что сопоставимо с Финляндией — 7,3%), то в Псковской области превышала 20%, что близ-

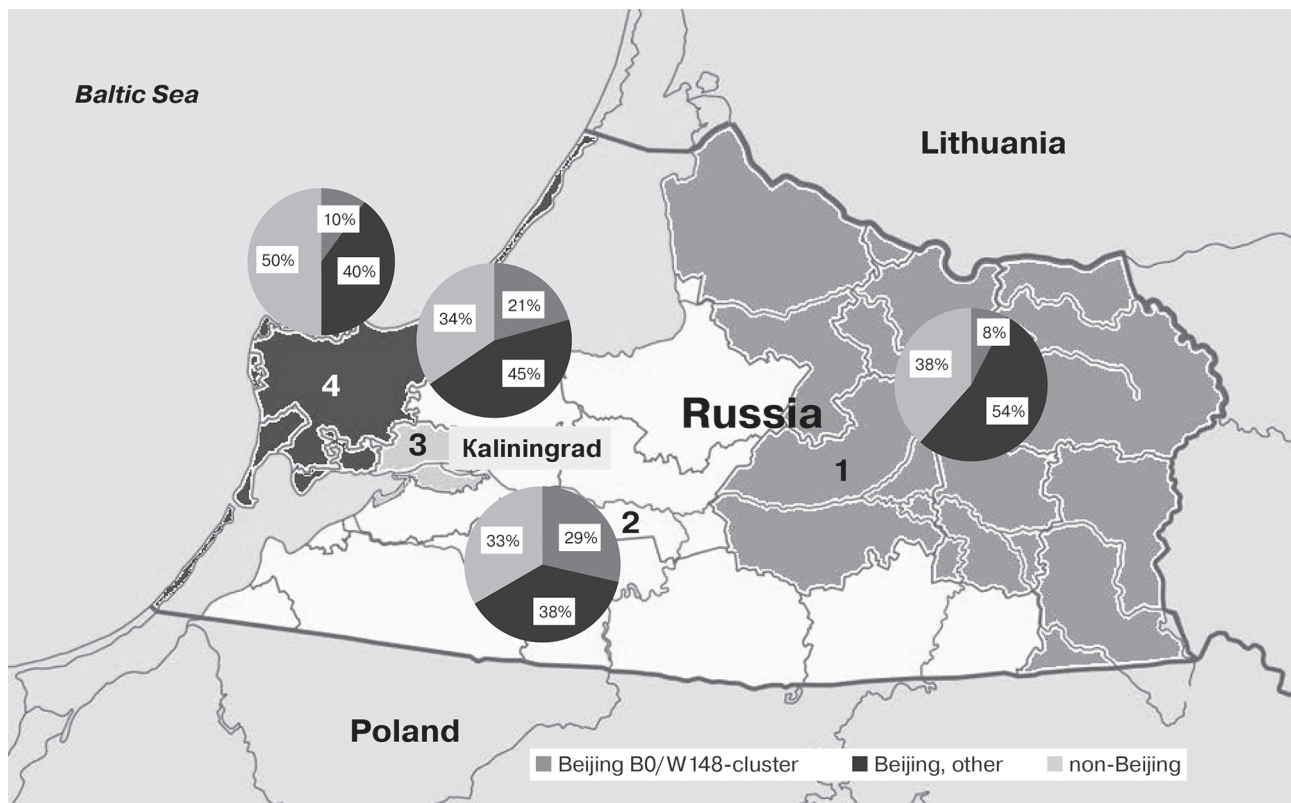
ко к показателю в Эстонии (17,8%) [1, 3, 18, 24, 25]. В Беларуси и Украине штаммы семейства LAM занимают второе место по распространенности (около 23%) после Beijing и в структуре МЛУ штаммов (39,5 и 22,9% соответственно) [7, 22, 28].

В гетерогенной группе T превалировали преимущественно ЛЧ (83,3%) штаммы сполитипа SIT53 — 8,2% (табл. 1), что соответствует данным по Беларуси и Украине [22, 28]. Напротив, в Польше SIT53 (12,5%) чаще встречался среди ЛУ штаммов [11].

Штаммы Ural (5,5%) были малочисленны, что сопоставимо с суммарными данными по СЗФО РФ и Финляндии [2, 18, 24]. В то же время в последние годы отмечен рост циркуляции ассоциированного с МЛУ субтипа семейства Ural в ряде стран Восточной Европы (Молдова, Литва) и на Северо-Западе России [2, 15]. Малая выборка штаммов в изученной популяции и отсутствие данных по высокоразрешающему генотипированию не позволяют сделать какой-либо определенный вывод о влиянии популяции этого генотипа в соседней Литве (где штаммы Ural ассоциированы с МЛУ) на ситуацию в Калининградской области РФ. Следует отметить, что только один из четырех штаммов Ural в нашей выборке был чувствительным к ПТП.

В целом в Калининградской области доли ЛУ и МЛУ штаммов non-Beijing составили 48,1 и 25,9% (табл. 2), что существенно выше аналогичных показателей 2006 г. — 13,0% ( $P = 0,0018$ ;  $OR = 6,19$  [1,97–19,41]) и 2,2% ( $P = 0,0124$ ;  $OR = 15,75$  [1,82–136,64]) [17].

В регионах России значительная доля всех случаев МЛУ-ТБ ассоциирована со штаммами Beijing. В нашей работе МЛУ также статистически значимо была связана с генотипом Beijing: 56,5% против 25,9% у штаммов прочих генотипов (суммарно) ( $P = 0,0134$ ;  $OR = 3,71$  [1,31–10,50]) (табл. 2). При этом все 14 штаммов



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

Figure 2. Genotypes of *M. tuberculosis* in the Kaliningrad region

**Примечание.** Территории: восточная (1), западная (2), Калининград (3), побережье Балтийского моря (4).  
Note. Areas: eastern (1), western (2), Kaliningrad (3), the Baltic Sea shore (4).

кластера B0/W148 были мультирезистентными и проявляли устойчивость к стрептомицину. В Эстонии, Латвии, Беларуси и Украине штаммы Beijing явились причиной 67,2 и 57,8%, 40,7 и 35,4% случаев МЛУ-ТБ соответственно [7, 12, 22, 26, 28], тогда как в Польше — лишь 8,7% [9].

Следует отметить, что за прошедшее десятилетие в Калининградской области доля МЛУ штаммов генотипа Beijing существенно не изменилась: в 2006 г. — 61,3% [17], в 2015 г. — 56,5% ( $P = 0,6773$ ;  $OR = 0,82$  [0,32–2,08]) (табл. 2). Однако расширился спектр устойчивости к ПТП первого ряда: если ранее МЛУ штаммы дополнительно проявляли устойчивость лишь к стрептомицину (78,9%), то в настоящее время большинство (72,0%) МЛУ штаммов обладают резистентностью к стрептомицину, этамбутолу и пиперазину.

Для сравнительной характеристики популяции *M. tuberculosis* внутри региона Калининградскую область условно разделили на территории: восточную (1), западную (2), Калининград (3) и побережье Балтийского моря (4) (рис. 2). На рис. 2 видно, что штаммы генотипа Beijing выявлены примерно в равных долях в восточной (62,0%) и западной (77%) частях области и в Калининграде (76%). Согласно данным Противотуберкулезного диспансера

Калининградской области здесь в 2015 г. зарегистрированы следующие показатели заболеваемости ТБ: 54,4/100 000 (1), 74,2/100 000 (2) и 46,5/100 000 (3).

Распределение штаммов кластера B0/W148 неоднородно, и наибольшая часть выявлена в западной части Калининградской области (29%). Сравнительно меньшая доля штаммов генотипа Beijing (50%) обнаружена у больных туберкулезом, проживающих на побережье Балтийского моря (рис. 2), где показатель заболеваемости туберкулезом в 2015 г. составил 29,5/100 000. При этом на данной территории более благополучная социально-экономическая ситуация и высокий уровень качества жизни населения [5].

## Заключение

В Калининградской области у впервые выявленных больных туберкулезом легких в структуре популяции возбудителя доминирует генотип Beijing (63,0%), причем в течение 10-летнего периода наблюдения (с 2006 по 2015 гг.) его доля возросла на 22,7%. Подавляющее большинство МЛУ штаммов (83,3%) принадлежали к генотипу Beijing, при этом все штаммы кластера Beijing B0/W148 (19,2%) были

мультирезистентными. Вместе с тем, существенно возросла доля МЛУ штаммов других генетических групп (суммарно): с 2,2% в 2006 г. до 25,9% в 2015 г. Наиболее распространенными среди других генотипов остаются сполитотипы SIT42 (LAM) и SIT53 (T). Таким образом,

современную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Калининградской области критически определяет нарастающая циркуляция МЛУ штаммов генетического семейства Beijing, а также существенное увеличение доли МЛУ штаммов других генотипов.

## Список литературы/References

1. Вязовая А.А., Ветров В.В., Лялина Л.В., Мокроусов И.В., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 34–40. [Vyazovaya A.A., Vetrov V.V., Lyalina L.V., Mokrousov I.V., Solovieva N.S., Zhuravlev V.Y., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* strains (a 15-year survey in Leningrad region, Russia). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 34–40. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-34-40 (In Russ.)]
2. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 30–33. [Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevskiy B.I., Narvskaya O.V. Molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Northwest Russia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Mol. Genet. Microbiol. Virol.*, 2016, no. 1, pp. 30–33. (In Russ.)]
3. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Сунчала 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.Y., 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. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-8-48-53 (In Russ.)]
4. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф., Вишневецкий Б.И. Генетическое маркирование полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Проблемы туберкулеза. 1999. № 3. С. 39–41. [Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Genetic marking of polyresistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in the north-west of Russia. *Problemy tuberkuleza = Problems of Tuberculosis*, 1999, no. 3, pp. 39–41 (In Russ.)]
5. Шульженко С., Семенчук Н.О. Социально-экономическое развитие административно-территориальных образований как ключевой фактор прогресса эксклавного региона РФ // Молодой ученый. 2015. № 10.2. С. 20–26. [Shulzhenko S., Semenchuk N.O. Socio-economic development of administrative-territorial entities as a key factor in the progress of the exclave region of the Russian Federation. *Molodoi uchenyi = Young scientist*, 2015, no. 10.2, pp. 20–26 (In Russ.)]
6. Brudey K., Gordon M., Mostrom P., Svensson L., Jonsson B., Sola C., Ridell M., Rastogi N. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Western Sweden. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, vol. 42, no. 7, pp. 3046–3051.
7. Дымова М.А., Liashenko O.O., Poteiko P.I., Krutko V.S., Khrapov E.A., Filipenko M.L. Genetic variation of *Mycobacterium tuberculosis* circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11:77.
8. Gibson A., Huard R., Gey van Pittius N., Lazzarini L., Driscoll J., Kurepina N., Zozio T., Sola C., Spindola S., Kritski A., Fitzgerald D., Kremer K., Mardassi H., Chitale P., Brinkworth J., Garcia de Viedma D., Gicquel B., Pape J., Van Soolingen D., Kreiswirth B., Warren R., Van Helden P., Rastogi N., Suffys P., Lapa e Silva J., Ho J. Application of sensitive and specific molecular methods to uncover global dissemination of the major RDRio Sublineage of the Latin American-Mediterranean *Mycobacterium tuberculosis* spoligotype family. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 4, pp. 1259–1267.
9. Jagielski T., Augustynowicz-Kopeć E., Zozio T., Rastogi N., Zwolska Z. Spoligotype-Based Comparative Population structure analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* complex clinical isolates in Poland. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, no. 11, pp. 3899–3909.
10. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., Van Agterveld M., Van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., Van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 4, pp. 907–914.
11. Kozińska M., Zientek J., Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z., Kozielski J. Transmission of tuberculosis among people living in the border areas of Poland, the Czech Republic, and Slovakia. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2016, vol. 126, pp. 32–40.
12. Krüüner A., Hoffner S.E., Sillastu H., Danilovits M., Levina K., Svensson S.B., Ghebremichael S., Koivula T., Källenius G. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, pp. 3339–3345.
13. Marttila H.J., Soini H., Eerola E., Vyshnevskaya E., Vyshnevskiy B.I., Otten T.F., Vasilyef A.V., Viljanen M.K. A Ser315Thr substitution in KatG is predominant in genetically heterogeneous multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates originating from the St. Petersburg area in Russia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 9, pp. 2443–2445.
14. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 342–360.
15. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, suppl. 1, pp. 167–76.
16. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Otten T., Jiao W., Gomes L., Suffys P., Shen A.D., Vishnevskiy B. Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 3757–3759.



17. Mokrousov I., Otten T., Zozio T., Turkin E., Nazemtseva V., Sheremet A., Vishnevsky B., Narvskaya O., Rastogi N. At Baltic crossroads: a molecular snapshot of Mycobacterium tuberculosis population diversity in Kaliningrad, Russia. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2009, vol. 55, no. 1, pp. 13–22.
18. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E., Tarashkevich L., Krishevich V., Vishnevsky B., Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7:e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318
19. Mokrousov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V., Otten T., Millet J., Jiao W.W., Shen A.D., Rastogi N., Vishnevsky B., Narvskaya O. Real-time PCR assay for rapid detection of epidemiologically and clinically significant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1691–1693.
20. Narvskaya O., Mokrousov I., Otten T., Vishnevsky B. Molecular markers: application for studies of Mycobacterium tuberculosis population in Russia. Trends in DNA Fingerprinting Research. Ed. Read M.M. *New York: Nova Science Publishers 2005*, pp. 111–125.
21. Narvskaya O., Otten T., Limeschenko E., Sapozhnikova N., Grashchenkova O., Steklova L., Nikonova A., Filipenko M., Mokrousov I., Vyshnevskiy B. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, vol. 21, pp. 596–602.
22. Nikolayevskiy V.V., Brown T.J., Bazhora Y.I., Asmolov A.A., Balabanova Y.M., Drobniewski F.A. Molecular epidemiology and prevalence of mutations conferring rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains from the southern Ukraine. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 129–138.
23. Portaels F., Rigouts L., Bastian I. Addressing multidrug-resistant tuberculosis in penitentiary hospitals and in the general population of the former Soviet Union. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 582–588.
24. Smit P.W., Haanperä M., Rantala P., Couvin D., Lyytikäinen O., Rastogi N., Ruutu P., Soini H. Molecular epidemiology of tuberculosis in Finland, 2008–2011. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12:e85027. doi: 10.1371/journal.pone.0085027
25. Toit K., Altraja A., Acosta C.D., Viiklepp P., Kremer K., Kummik T., Danilovits M., Van den Bergh R., Harries A.D., Supply P. A four-year nationwide molecular epidemiological study in Estonia: risk factors for tuberculosis transmission. *Public Health Action*, 2014, vol. 21, no. 4, suppl. 2, pp. 34–40.
26. Tracevska T., Jansone I., Baumanis V., Marga O., Lillebaek T. Prevalence of Beijing genotype in Latvian multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, pp. 1097–1103.
27. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T., Small P. Strain identification on Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, no. 31, pp. 406–409.
28. Zalutskaya A., Wijkander M., Jureen P., Skrahina A., Hoffner S. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis caused by the Beijing genotype and a specific T1 genotype clone (SIT No. 266) is widely transmitted in Minsk. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. 194–198.

**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;

**Ахмедова Г.М.**, к.м.н., зав. бактериологической лабораторией ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области», г. Калининград, Россия;

**Соловьева Н.С.**, к.м.н., зав. бактериологической лабораторией НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

**Герасимова А.А.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Старкова Д.А.**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

**Туркин Е.Н.**, главный врач ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области», г. Калининград, Россия;

**Журавлев В.Ю.**, к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики 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 отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

**Мокроусов И.В.**, д.б.н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 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;

**Akhmedova G.M.**, PhD (Medicine), Head of the Bacteriological Laboratory, Tuberculosis Dispensary of the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russian Federation;

**Solovieva N.S.**, PhD (Medicine), Head of the Bacteriological Laboratory, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Gerashimova A.A.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Starkova D.A.**, PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

**Turkin E.N.**, Head Physician, Tuberculosis Dispensary of the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russian Federation;

**Zhuravlev V.Yu.**, PhD (Medicine), Head of 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, Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;

**Mokrousov I.V.**, PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.