

Сполиготипирование штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом Свердловской области

Г.В.Панов¹, С.Н.Андреевская², Е.Е.Ларионова², Т.Г.Смирнова²,
А.И.Цветков¹, А.Э.Эргешов², Л.Н.Черноусова²

¹ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация;

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Российская Федерация

С целью анализа генотипической структуры популяций *M. tuberculosis*, выделяемых ВИЧ-положительными (группа I) и ВИЧ-негативными (группа II) больными туберкулезом Свердловской области, было проведено сполиготипирование 308 штаммов *M. tuberculosis* (158 штаммов группы I, 150 штаммов группы II). Показано, что во всей изученной популяции штаммов преобладали штаммы генотипа Beijing, которые, однако, достоверно чаще встречались у штаммов группы I. Также группа I характеризовалась большей степенью кластеризации штаммов и редкой встречаемостью орфанных штаммов и штаммов-синглетонов. Все вместе описанные факты свидетельствуют в пользу теории развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие суперинфицирования, а не эндогенной реактивации. Повышенная частота встречаемости штаммов линии Beijing, обладающих повышенной трансмиссивностью и ассоциированных с лекарственной резистентностью, позволяет говорить о том, что ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом представляют собой эпидемически значимую группу, что диктует необходимость разработки специальных мероприятий, направленных на предупреждение распространения особо опасных штаммов *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, сполиготипирование, линия Beijing, ВИЧ

Для цитирования: Панов Г.В., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г., Цветков А.И., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н. Сполиготипирование штаммов микобактерий туберкулеза, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом Свердловской области. Бактериология. 2017; 2(2): 14–19. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-14-19

Spoligotyping of *M. tuberculosis* strains, isolated from HIV-positive and HIV-negative TB patients of Sverdlovsk region

G.V.Panov¹, S.N.Andreevskaya², E.E.Larionova², T.G.Smirnova²,
A.I.Tsvetkov¹, A.E.Ergeshov², L.N.Chernousova²

¹Sverdlovsk region TB dispensary Ekaterinburg, Russian Federation;

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

In order to analyse the genotypic structure of *M. tuberculosis* populations, isolated from HIV-positive (group I) and HIV-negative (group II) TB patients in Sverdlovsk region, spoligotyping of 308 *M. tuberculosis* strains (158 strains of group I, 150 of group II) was pursued. It was indicated that Beijing genotype strains prevailed among the whole studied population of strains, however, the Beijing genotype strains were significantly more frequent in strains of group I. Also group I was characterized by a greater degree of strains clustering and a rare occurrence of orphan strains and singleton strains. All the facts taken together say for the theory of tuberculosis development in HIV-infected individuals as a result of superinfection, rather than endogenous reactivation. The increased incidence of the Beijing line strains with higher transmissibility and associated with drug resistance suggests that HIV-infected TB patients amount to a relevant epidemic group that dictates the need for special measures to prevent the spread of highly dangerous strains of *M. tuberculosis*.

Keywords: *M.tuberculosis*, spoligotyping, Beijing line, HIV

For citation: Panov G.V., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Smirnova T.G., Tsvetkov A.I., Ergeshov A.E., Chernousova L.N. Spoligotyping of *M. tuberculosis* strains, isolated from HIV-positive and HIV-negative TB patients of Sverdlovsk region. Bacteriology. 2017; 2(2): 14–19. (In Russian) DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-14-19

Для корреспонденции:

Панов Григорий Валентинович, заведующий отделом молекулярно-генетических методов исследований лаборатории этиологической диагностики ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 620142, Екатеринбург, ул. Чапаева, 9

Телефон: (343) 220-2100

E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

Статья поступила 12.05.2017 г., принята к печати 30.06.2017 г.

For correspondence:

Grigory V. Panov, Head of the Department of Molecular-genetic Methods of Research in Etiologic Diagnosis Laboratory, Sverdlovsk region TB dispensary

Address: 9, Chapayeva Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

Phone: (343) 220-2100

E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

The article was received 12.05.2017, accepted for publication 30.06.2017

Туберкулез (ТБ), сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в последние годы приобрел большое значение для глобального здравоохранения. По данным ВОЗ, у лиц, инфицированных ВИЧ, активный ТБ развивается в 26 раз чаще, чем у ВИЧ-негативных. Начиная с 1980-х гг., эпидемия ВИЧ привела к серьезному росту заболеваемости ТБ и смертности от ТБ во многих странах, особенно в странах Южной и Восточной Африки (74% всех случаев ассоциированного с ВИЧ ТБ). По данным на конец 2014 г., в мире из 9,6 млн больных ТБ 1,2 млн (12%) являются ВИЧ-позитивными [1].

В РФ показатель распространенности коинфекции ТБ/ВИЧ имеет тенденцию к росту и с 2009 г. увеличился приблизительно в 2 раза (с 10,9 случаев на 100 тыс. населения в 2009 г. до 19,7 на 100 тыс. населения в 2015 г.). Лидирующее место в стране по абсолютному числу больных с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ занимает Свердловская область. По данным на конец 2015 г. в регионе было зарегистрировано 2915 человек с коинфекцией, что составляет около 10% от числа всех больных с коинфекцией в РФ (28 821 человек) [1, 2]. Возможно, лидирующее положение Уральского ФО среди регионов с коинфекцией ТБ/ВИЧ стало причиной того, что в 2015 г. году там, в единственном по стране регионе, был отмечен рост показателя «заболеваемость туберкулезом» на 4,3% (с 75,1 до 78,3 на 100 тыс. населения) [2]. Таким образом, ВИЧ-ассоциированный ТБ имеет большое значение для здравоохранения РФ и в отсутствие адекватных мер контроля может привести к ухудшению эпидемических показателей по ТБ в стране.

Считается, что распространению туберкулеза у больных ВИЧ способствуют высокая инфицированность населения микобактериями туберкулезного комплекса, идентичность групп риска по обеим инфекциям (больные наркоманией, заключенные, лица, ведущие асоциальный образ жизни), а также высокая степень иммуносупрессии [3–6]. Однако единого мнения о путях развития ТБ у ВИЧ-инфицированных – реактивация из очагов ранее перенесенного туберкулеза или суперинфицирование – до сих пор не существует, влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую опасность пациентов также до сих пор точно неизвестно [7–10].

Учитывая, что на степень эпидемиологической опасности различных категорий больных влияет их способность передавать возбудителя в популяции, важно знать генотип возбудителя, т.к. для некоторых генотипов описаны специфические биологические свойства, повышающие их трансмиссивность и дающие им преимущество для выживания в макроорганизме [11–13]. При исследовании молекулярно-эпидемиологических особенностей штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, разными группами исследователей были получены противоречивые результаты: ряд исследователей не выявили различий в распространении конкретных генотипических линий *M. tuberculosis* среди больных ТБ с ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией больных ТБ [14, 15], в других работах были показаны ассоциации с определенным генотипом *M. tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных больных [16]. Таким образом, несмотря на широкое распространение сочетанного заболевания ТБ/ВИЧ, штаммы *M. tuberculosis* от этой категории пациентов до сих пор остаются мало охарактеризованными.

Цель работы: анализ генотипов штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных больных ТБ.

Материалы и методы

Объект исследования – 308 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от 308 впервые выявленных ранее не леченных больных туберкулезом. В группу I включено 158 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ, в группу II – 150 штаммов от ВИЧ-негативных больных ТБ. Все пациенты проходили обследование в диспансерах ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер» г. Екатеринбурга. 165 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ в стадии СПИД (источник штаммов группы I), были направлены в ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер» для уточнения диагноза после обследования в ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Екатеринбурга. 166 ВИЧ-негативных больных ТБ (источник штаммов группы II) отбирали параллельно из числа пациентов, обратившихся за помощью в диспансеры ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер» г. Екатеринбурга.

Сполиготипирование. Генотипирование выделенных культур проводили по методике сполиготипирования, оценивающей особенности структуры DR-локуса хромосомы *M. tuberculosis* с применением набора реагентов для сполиготипирования (Isogen Bioscience BV, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Результаты сполиготипирования оценивали визуально по наличию или отсутствию каждого из 43 детектируемых уникальных участков (спейсоров). Идентификация сполигопрофилей – определение международного варианта сполиготипа (SIT – SpoligoType International Type) и принадлежности к штаммовой линии была проведена согласно международной базе данных SITVITWEB (Institut Pasteur de la Guadeloupe), которая на момент проведения исследования содержала информацию о 58 187 штаммах *M. tuberculosis* из 102 стран и о 7104 сполигопрофилях, из которых 2774 присвоен международный вариант сполиготипов SIT. Остальные 4357 профилей встречались однократно и числились в базе как орфанные (уникальные) штаммы [17].

Чтобы сгруппировать штаммы согласно их филогении, сполигопрофили были проанализированы с использованием метода попарного внутригруппового невзвешенного среднего (UPGMA), позволяющего построить дендрограмму с привлечением интернет-ресурса www.miru-vnrplus.org [18].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета BioStat v5 (Analyst Soft, США). Для оценки значимых различий между группами использовали критерий хи-квадрат (χ^2) для таблиц сопряженности 2 × 2; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате сполиготипирования 308 штаммов *M. tuberculosis* было выявлено 59 профилей гибридизации, из которых 42 встречались однократно, а 17 – два и более раз,

т.е. характеризовали кластеры штаммов. Всего в состав кластеров входило 266/308 (86,36%) штаммов *M. tuberculosis* (с числом штаммов в кластере от 2 до 202). Согласно SITVITWEB, 295/308 (95,78%) штаммов были объединены в 46 SIT, из которых 7 SIT относились к категории U (unknown), т.е. не были отнесены ни к одной штаммовой линии, другие 39 SIT были классифицированы в 7 штаммовых линий: Beijing/Beijing-like, H, T, LAM, MANU, S, X, а 13 (4,22%) штаммов встречались однократно и были отнесены к орфанным.

Филогенетическое дерево изученной региональной популяции штаммов *M. tuberculosis* представлено на рисунке.

Дендрограмма имела две главные ветви: ветвь 1 включала в себя 7 спוליгопрофилей, остальные выявленные в исследовании спוליгопрофили располагались на ветви 2. На основании анализа филогенетических связей, установленных с применением алгоритма UPGMA, и сходства профилей гибридизации, было выделено 7 основных линий *M. tuberculosis* (см. рис. 1).

Первую линию составляли штаммы *M. tuberculosis*, которые имели профили гибридизации с минимальным числом делетированных спейсоров: обязательно отсутствовали спейсоры 33–36 и выявлялись единичные дисперсные делеции спейсоров на участке 1–32. Группа была представлена в основном вариантами сублинии T1.

Следующую линию составляли штаммы *M. tuberculosis*, представленные вариантами сублинии LAM9, базовый спוליгопрофиль которых характеризовался отсутствием спейсоров 21–24 и 33–36.

Третью линию составляли штаммы с отсутствием спейсоров 29–31 и 33–36, что является характерным для сублинии H4-Ural, эндемичной для Уральского региона.

В четвертую линию входили штаммы с базовым профилем, характеризующимся отсутствием спейсоров 26–31 и 33–36 и были представлены вариантами H1.

Вошедшие в состав следующей линии штаммы характеризовались профилями с отсутствием спейсоров 4–6,

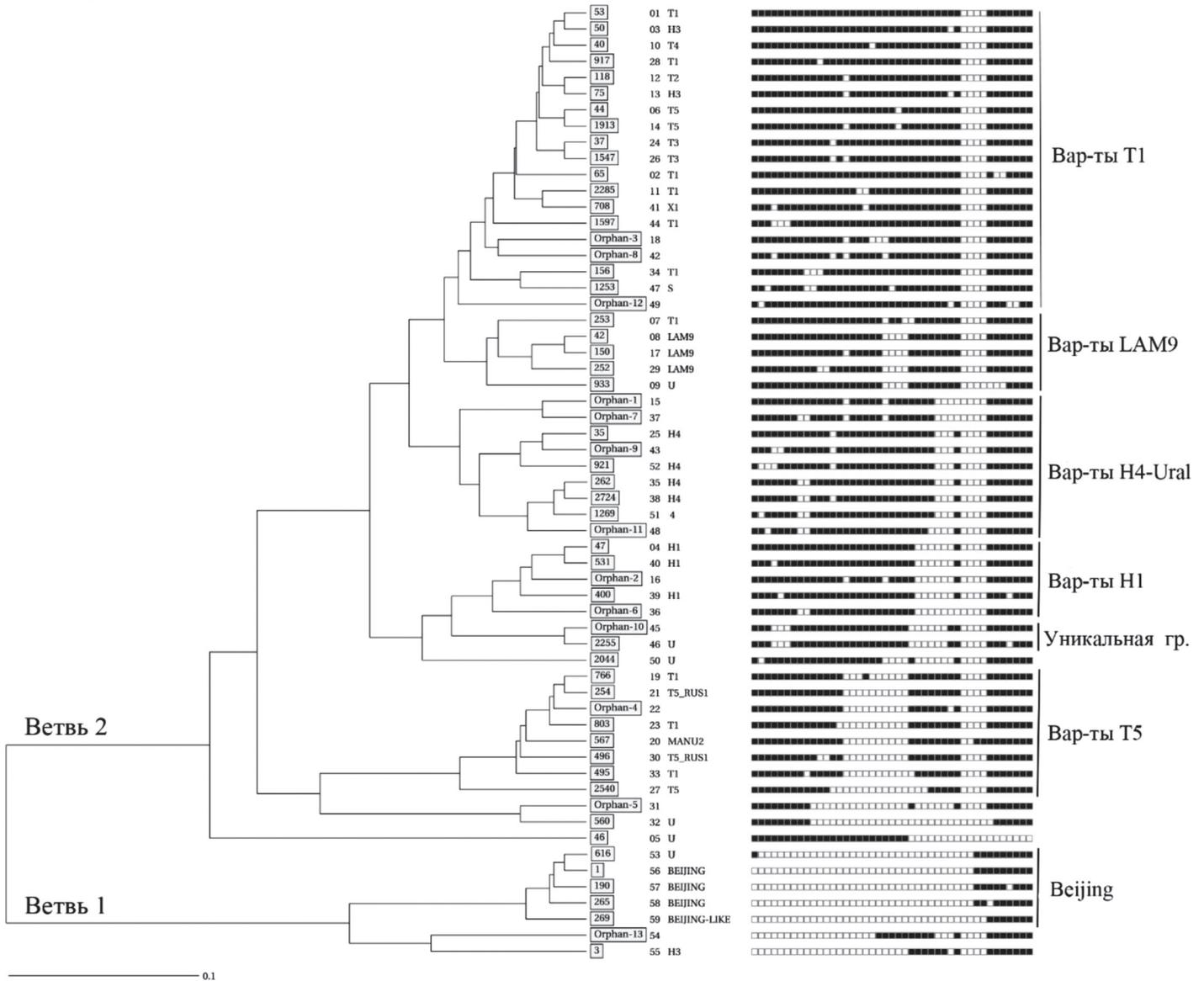


Рисунок. Дендрограмма спוליгопрофилей, построенная с использованием алгоритма UPGMA (www.miru-vntrplus.org). В рамку заключен SIT спוליгопрофиля. 1-й столбик цифр после рамки – порядковый номер спוליгопрофиля при внесении в программу. 2-й столбик – сублиния согласно SITVITWEB.

лись в группе II (6 штаммов), чем в группе I (1 штамм). Редкие орфанные штаммы также чаще встречались в группе II (9 штаммов против 4 в группе I).

Отдельного упоминания заслуживает факт выявления филогенетической линии, в состав которой входят два штамма, один из которых был отнесен в базе данных SITVITWEB к орфанному, а другой, хоть и имел SIT, но не принадлежал ни к одной известной штаммовой линии, что свидетельствует о том, что штаммы этой линии достаточно редки, мало трансмиссивны и обособлены от общей популяции. Наличие такого клонального комплекса, состоящего из двух штаммов, выделенных от больных ТБ, сочетанным с ВИЧ, вероятно, отражает возможность передачи малотрансмиссивных клонов именно среди этой категории больных вследствие особенности их иммунного статуса. Аналогичное утверждение справедливо и в отношении штамма SIT2450, который, при редкой встречаемости в РФ и в мире, в нашем исследовании относился к основным SIT и был выделен только у ВИЧ-инфицированных (см. табл. 1).

Таким образом, изученная региональная популяция штаммов характеризовалась преобладанием характерных для Азии штаммовых вариантов, включая Beijing. Штаммы этого генотипа преобладали во всей изученной популяции, однако достоверно чаще встречались в группе штаммов, выделенных от ВИЧ-инфицированных больных ТБ.

Также штаммы группы I были более кластеризованы и, следовательно, характеризовались более высокой активностью трансмиссии, чем штаммы, выделенные от больных ТБ с отрицательным ВИЧ-статусом. Редкая встречаемость орфанных штаммов и штаммов-синглетонов и высокая степень кластеризации в группе штаммов, выделенных от больных с коинфекцией, свидетельствует в пользу теории развития ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие суперинфицирования, а не эндогенной реактивации. Повышенная частота встречаемости высокотрансмиссивных штаммов линии Beijing, часто ассоциированных с лекарственной резистентностью, позволяет говорить о том, что ВИЧ-инфицированные больные ТБ представляют собой эпидемически значимую группу, что диктует необходимость разработки специальных мероприятий, направленных на предупреждение распространения особо опасных штаммов.

Литература

1. World Health Organization: Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva, 2015, 204 p.
2. Нечаева ОБ. Ситуация по туберкулезу в России в 2015 году. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза. Доступно по: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/o-czentre.html>
3. Бабаева ИЮ, Демихова ОВ, Кравченко АВ. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. Под ред. В.В.Ерохина. М.: Нью ТЕРРА, 2010, 164 с.
4. Покровский ВВ. Почему ВИЧ/СПИД в России вновь на подъеме? Шаги профессионала. 2007;3:29-32.
5. Page KR, Chaisson R, Godfrey-Faussett P. Tuberculosis-HIV coinfection: epidemiology, clinical aspects, and interventions. In: M.Raviglione (Ed), Reichman and Hershfield's Tuberculosis. New York: Informa healthcare, 2006, pp. 371-416.
6. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and

HIV-negative injection drug users in methadone programs. Clin Infect Dis. 2003;37:1686-92.

7. Блум БР. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Р.Блум. М.: Медицина, 2002, 678 с.
8. Daley CL, Small PM, Schecter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR Jr, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. N Engl J Med. 1992;326:231-5.
9. Загдын ЗМ, Ковеленов АЮ, Шабалин ВН, Хаймер Р. Поздно выявленный туберкулез среди больных, инфицированных и не инфицированных ВИЧ, в Ленинградской области и причины их смерти. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010;2(1):70-7.
10. Зимица ВН, Кравченко АВ, Викторова ИБ. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Медицина в Кузбассе. 2011;10(3):6-13.
11. Андреевская СН, Черноусова ЛН, Земскова ЗС, Ларионова ЕЕ, Смирнова ТГ. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W. Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2008;85(10):45-50.
12. Андреевская СН, Черноусова ЛН, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ, Кузьмин АВ. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и Московскую область). Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2006;1:29-35.
13. Андреевская СН, Черноусова ЛН, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ. Особенность экспрессии генов *icl* и *hspX*, индуцируемых при выживании в организме хозяина, у штаммов *Mycobacterium tuberculosis* кластера W. Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2014;92(1):37-41. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-37-42
14. Easterbrook PJ, Gibson A, Murad S, Lamprecht D, Ives N, Ferguson A, et al. High rates of clustering of strains causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4536-44.
15. Chernyayeva E, Dobrynin P, Pestova N, Matveeva N, Zhemkov V, Kozlov A. Molecular genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains spread in different patient groups in St. Petersburg, Russia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Aug; 31(8):1753-7. DOI: 10.1007/s10096-011-1497-2
16. Sheen P, Couvin D, Grandjean L, Zimic M, Dominguez M, Luna G, et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru and exploration of phylogenetic associations with drug resistance. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e65873. DOI: 10.1371/journal.pone.0065873
17. Demay C, Liens B, Burguière T, Hill V, Couvin D, Millet J, et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. Infect Genet Evol. 2012 Jun;12(4):755-66. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.02.004
18. Weniger T, Krawczyk J, Supply P, Niemann S, Harmsen D. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. Nucleic Acids Res. 2010 Jul;38(Web Server issue):W326-31. DOI: 10.1093/nar/gkq351
19. Reynaud Y, Zheng C, Wu G, Sun Q, Rastogi N. Bayesian population structure analysis reveals presence of phylogeographically specific sublineages within previously ill-defined T group of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS One. 2017 Feb 6;12(2):e0171584. DOI: 10.1371/journal.pone.0171584

References

1. World Health Organization: Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva, 2015, 204 p.
2. Nechaeva OB. The tuberculosis situation in Russia in 2015. Federal monitoring Center of counteraction to TB. Available at: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/o-czentre.html> (In Russian).

3. Babaeva IYu, Demikhova OV, Kravchenko AV. Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiei [Disseminated pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection]. Ed by V.V.Erokhin. Moscow: "N'Yu TERRA" Publ., 2010, 164 p. (In Russian).
4. Pokrovskii VV. Pochemu VICH/SPID v Rossii vnov' na pod'eme? Shagi professional. 2007;3:29-32. (In Russian).
5. Page KR, Chaisson R, Godfrey-Faussett P. Tuberculosis-HIV coinfection: epidemiology, clinical aspects, and interventions. In: M.Raviglione (Ed), Reichman and Hershfield's Tuberculosis. New York: Informa healthcare, 2006, pp. 371-416.
6. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-negative injection drug users in methadone programs. Clin Infect Dis. 2003;37:1686-92.
7. Blum BR. Tuberkulez. Patogenez, zashchita, kontrol' [TB. Pathogenesis, protection, control]. Moscow: "Meditsina" Publ., 2002, 678 p. (In Russian).
8. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR Jr, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. N Engl J Med. 1992;326:231-5.
9. Zagdyn ZM, Kovelonen AYu, Shabalin VN, Heimer R. Untimely found TB cases and causes of death among patients infected with HIV/TB and with TB alone in the Leningrad region. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2010;2(1): 70-7. (In Russian).
10. Zimina VN, Kravchenko AV, Viktorova IB. Epidemiology, clinical course and treatment features of tuberculosis in HIV-positive patients. Medicine in Kuzbass. 2011;10(3):6-13. (In Russian).
11. Andreevskaya SN, Chernousova LN, Zemskova ZS, Larionova EE, Smirnova TG. Biologicheskie svoistva shtammov *M. tuberculosis* klastera W. Tuberculosis and Lung Diseases. 2008;85(10):45-50. (In Russian).
12. Andreevskaya SN, Chernousova LN, Smirnova TG, Larionova EE, Kuz'min AV. Transmissiya shtammov mikobakterii tuberkuleza, obuslovlennaya migratsionnymi protsessami v Rossiiskoi Federatsii (na primere migratsii naseleniya iz Kavkazskogo regiona v Moskvu i Moskovskuyu oblast'). Tuberculosis and Lung Diseases. 2006;1:29-35. (In Russian).
13. Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Smirnova T.G., Larionova E.E. Expression of the *ICL* and *HSPX* genes induced during survival in the host in *Mycobacterium tuberculosis* w cluster strains. Tuberculosis and Lung Diseases. 2014;(1):37-42. DOI: 10.21292/2075-1230-2014-0-1-37-42 (In Russian).
14. Easterbrook PJ, Gibson A, Murad S, Lamprecht D, Ives N, Ferguson A, et al. High rates of clustering of strains causing tuberculosis in Harare, Zimbabwe: a molecular epidemiological study. J Clin Microbiol. 2004;42(10):4536-44.
15. Chernyaeva E, Dobrynin P, Pestova N, Matveeva N, Zhemkov V, Kozlov A. Molecular genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains spread in different patient groups in St. Petersburg, Russia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Aug; 31(8):1753-7. DOI: 10.1007/s10096-011-1497-2
16. Sheen P, Couvin D, Grandjean L, Zimic M, Dominguez M, Luna G, et al. Genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Peru and exploration of phylogenetic associations with drug resistance. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e65873. DOI: 10.1371/journal.pone.0065873
17. Demay C, Liens B, Burguière T, Hill V, Couvin D, Millet J, et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. Infect Genet Evol. 2012 Jun;12(4):755-66. DOI: 10.1016/j.meegid.2012.02.004
18. Weniger T, Krawczyk J, Supply P, Niemann S, Harmsen D. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. Nucleic Acids Res. 2010 Jul;38(Web Server issue):W326-31. DOI: 10.1093/nar/gkq351
19. Reynaud Y, Zheng C, Wu G, Sun Q, Rastogi N. Bayesian population structure analysis reveals presence of phylogeographically specific sublineages within previously ill-defined T group of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS One. 2017 Feb 6;12(2):e0171584. DOI: 10.1371/journal.pone.0171584

Информация об авторах:

Андреевская Софья Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
 Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
 Телефон: (499) 785-9091
 E-mail: andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
 Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
 Телефон: (499) 785-9091
 E-mail: larionova_lena@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
 Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
 Телефон: (499) 785-9091
 E-mail: s_tatka@mail.ru

Цветков Андрей Игоревич, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер»
 Адрес: 620142, Екатеринбург, ул. Чапаева, 9
 Телефон: (343) 257-9504
 E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

Эргешов Атаджан Эргешович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
 Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
 Телефон: (499) 785-9019
 E-mail: cniit@ctri.ru

Черноусова Лариса Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом микробиологии ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
 Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2
 Телефон: (499) 785-9091
 E-mail: lchernousova@mail.ru

Information about authors:

Sof'ya N. Andreevskaya, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
 Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
 Phone: (499) 785-9091
 E-mail: andsofia@mail.ru

Elena E. Larionova, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
 Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
 Phone: (499) 785-9091
 E-mail: larionova_lena@mail.ru

Tatiana G. Smirnova, PhD, Senior Researcher, Microbiology Department, Central TB Research Institute
 Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
 Phone: (499) 785-9091
 E-mail: s_tatka@mail.ru

Andrey I. Tsvetkov, PhD, Chief Medical Officer of the Sverdlovsk region TB dispensary
 Address: 9, Chapayeva Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation
 Phone: (343) 257-9504
 E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

Atadzhan E. Ergeshov, PhD, D Sci, Professor, Director of the Central TB Research Institute
 Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
 Phone: (499) 785-9019
 E-mail: cniit@ctri.ru

Larisa N. Chernousova, PhD, D Sci, Professor, Head of the Microbiology department, Central TB Research Institute
 Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation
 Phone: (499) 785-9091
 E-mail: lchernousova@mail.ru