

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ *Mycobacterium tuberculosis* В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИИ

© 2024 г. А. А. Вязовая^{а, *}, И. В. Костюкова^б, А. А. Герасимова^а,
Д. Р. Терентьева^а, О. А. Пасечник^с, И. В. Мокроусов^а

^аСанкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
Санкт-Петербург, 197101, Россия

^бКлинический противотуберкулезный диспансер, Омск, 644058, Россия

^сОмский государственный медицинский университет, Омск, 644099, Россия

*e-mail: elmtree2001@mail.ru

Поступила в редакцию 09.10.2023 г.

После доработки 09.11.2023 г.

Принята к публикации 10.11.2023 г.

Проведено генотипирование 397 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом легких в Омской области в 2019–2020 гг. Установлено превалирование штаммов генотипа Beijing (70.8%), в частности, двух кластеров современной сублинии — Central Asian/Russian (46.1%) и B0/W148 (19.1%). Штаммы древней сублинии генотипа Beijing были представлены кластерами 1071-32 и 14717-15, суммарно составляя 4.8%. В сравнении с другими генотипами, штаммы B0/W148-кластера и древней сублинии Beijing чаще характеризовались множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ): 93.4 и 94.7%, соответственно, ($P < 0.0001$). Среди представителей других генетических семейств (LAM, Ural, T, Haarlem) преобладали лекарственно-чувствительные штаммы (75.0%). Циркуляция МЛУ-штаммов Beijing требует молекулярно-эпидемиологического надзора за их возможным более широким распространением.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, генотип Beijing

DOI: 10.31857/S0026365624020275

Сибирский федеральный округ Российской Федерации характеризуется самым высоким уровнем заболеваемости населения туберкулезом (ТБ). В частности, в Омской области показатель общей заболеваемости туберкулезом в 2020 году составил 52.0 (32.4 в РФ) на 100 тыс. населения. Вырос уровень первичного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) — с 19.2% в 2012 г. до 35.4% в 2020 г. (Kostyukova et al., 2023). Одной из причин роста МЛУ-ТБ является эпидемическое распространение на большинстве территорий России штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства Beijing, отличающихся ассоциацией с лекарственной устойчивостью в сравнении со штаммами других генотипов (Pasechnik et al., 2018; Zhdanova et al., 2022; Vyazovaya et al., 2023). Первые результаты молекулярно-эпидемиологических исследований в Омской области выявили преобладание штаммов Beijing (Pasechnik et al., 2018).

Целью работы была генетическая характеристика штаммов *M. tuberculosis*, выделенных

от больных туберкулезом в Западной Сибири в 2019–2020 годах.

Было изучено 397 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в 2019–2020 гг. от впервые выявленных больных туберкулезом легких, проживающих в Омске и Омской области. Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) изолятов к основным противотуберкулезным препаратам (ПП) проводили методом абсолютных концентраций и методом пропорций в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 в соответствии с инструкциями производителя. При наличии устойчивости к одному из ПП штаммы *M. tuberculosis* считали монорезистентными, к двум препаратам — полирезистентными, одновременно устойчивые к рифампицину и изониазиду — с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), МЛУ и дополнительно устойчивые к фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) — пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) (Roelens et al., 2021). Образцы ДНК выделяли из чистых культур *M. tuberculosis* по протоколу van Embden et al. (1993).

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

Лекарственная чувствительность штаммов	Современная сублиния Beijing			Древняя сублиния Beijing		non-Beijing
	B0/W148	Central Asian Russian	Beijing, другие	1071-32	14717-15	
Чувствительные		89	1			87
Моно/полирезистентные	5	27	1	1		15
МЛУ	41	49	1	14	3	11
Пре-ШЛУ	30	18		1		3
Всего	76	183	3	16	3	116

Принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к генетическому семейству (генотипу) Beijing и его субтипам B0/W148 и Central-Asian/Russian проводили, как описано ранее (Vyazovaya et al., 2023). Дифференциацию генотипа Beijing на современную, древнюю сублинии и кластеры 1071-32 и 14717-15 осуществляли ранее опубликованными методами (Mokrousov et al., 2021, 2023). Установление принадлежности штаммов non-Beijing к определенному сполиготипу, генетическому семейству проводили методом сполиготипирования (Kamerbeek et al., 1997) и согласно международной базе данных SITVIT2 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/). Статистическую обработку данных проводили с использованием ресурса http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

В структуре популяции *M. tuberculosis* Омской области в 2019–2020 гг. преобладали штаммы генетического семейства Beijing 70.8% (281/397) и были преимущественно представлены двумя кластерами современной сублинии — B0/W148 (19.1%; 76/397) и Central Asian/Russian (46.1%; 183) (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о росте доли генотипа Beijing и его кластера B0/W148 в популяции возбудителя туберкулеза, поскольку, согласно ранее опубликованным в 2015–2016 гг. данным, эти значения составляли 62.3% (129/209) ($P = 0.024$) и 13.4% (28/209) ($P = 0.076$), соответственно (Pasechnik et al., 2018).

Выявлено 19 (4.8%) штаммов древней сублинии Beijing *M. tuberculosis*. При этом 16 из 19 штаммов относились к кластеру 1071–32 древней сублинии Beijing. Сполиготипирование 19 штаммов древней сублинии Beijing выявило два сполиго профиля — SIT1 и SIT269, согласно SITVIT_WEB. К сполиготипу SIT1 был отнесен 16 штаммов кластера 1071-32, а к SIT269 — три штамма кластера 14717-15 древней ветви Beijing. Это соответствует результатам предыдущего исследования (Mokrousov et al., 2019) и подтверждает эндемичность штаммов 1071-32 в Омской области.

Сопоставление генотипа и фенотипической устойчивости к основным противотуберкулезным

препаратам штаммов *M. tuberculosis* показало, что все штаммы кластеров B0/W148 и древней сублинии обладали лекарственной устойчивостью (к изониазиду и/или стрептомицину), а подавляющее большинство (93.4 и 94.7%, соответственно) из них были МЛУ/пре-ШЛУ. Доли МЛУ и пре-ШЛУ штаммов основных кластеров современной сублинии Beijing существенно различались и составили для B0/W148—53.9 и 39.5%, для Central Asian/Russian — 26.8 и 9.8%, соответственно ($P < 0.0001$) (табл. 1).

Штаммы *M. tuberculosis* non-Beijing других генетических семейств (LAM, Ural, T, Haarlem) составили 29.2% и были представлены преимущественно (75.0%) лекарственно-чувствительными штаммами, 13% обладали МЛУ. При этом 7 из 14 МЛУ-штаммов non-Beijing имели сполиго профиль SIT262 и относились к генетическому семейству Ural.

Молекулярно-генетическое исследование популяции *M. tuberculosis* в Омской области выявило нарастание распространения среди ранее не проходивших лечения больных туберкулезом штаммов современной сублинии генотипа Beijing, в частности, кластера B0/W148 — значимо ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 19-14-00013.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов исследований с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kostyukova I., Pasechnik O., Mokrousov I.* Epidemiology and drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in High-Burden Area in Western Siberia, Russia // *Microorganisms*. 2023. V. 11. Art. 425. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020425>
- Mokrousov I., Vyazovaya A., Pasechnik O., Gerasimova A., Dymova M., Chernyaeva E., Tatarintseva M., Stasenko V.* Early ancient sublineages of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: unexpected clues from phylogenomics of the pathogen and human history // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. V. 25. Art. 1039.e1–1039.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.024>
- Mokrousov I., Vyazovaya A., Shitikov E., Badleeva M., Belopol'skaya O., Bespiatykh D., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., Khromova P., Masharsky A., Naizabayeva D., Papaventsis D., Pasechnik O., Perdigão J., Rastogi N., Shen A., Sinkov V., Skiba Y., Solovieva N., Tafaj S., Valcheva V., Kostyukova I., Zhdanova S., Zhuravlev V., Ogarkov O.* Insight into pathogenomics and phylogeography of hypervirulent and highly-lethal *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster // *BMC Infect. Dis.* 2023. V. 23. Art. 426. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08413-7>
- Mokrousov I., Vyazovaya A., Sinkov V., Gerasimova A., Ioannidis P., Jiao W., Khromova P., Papaventsis D., Pasechnik O., Perdigão J., Rastogi N., Shen A., Skiba Y., Solovieva N., Suffys P., Tafaj S., Umpeleva T., Vakhrusheva D., Yarusova I., Zhdanova S., Zhuravlev V., Ogarkov O.* Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing 1071-32-cluster // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. Art. 21392. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00890-7>
- Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S., Tatarintseva M., Blokh A., Stasenko V., Mokrousov I.* Major genotype families and epidemic clones of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-HIVcoinfection // *Tuberculosis (Edinb.)*. 2018. V. 108. P. 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.12.003>
- Roelens M., Battista Migliori G., Rozanova L., Estill J., Campbell J.R., Cegielski J.P., Tiberi S., Palmero D., Fox G.J., Guglielmetti L., Sotgiu G., Brust J.C.M., Bang D., Lienhardt C., Lange C., Menzies D., Keiser O., Raviglione M.* Evidence-based definition for extensively drug-resistant tuberculosis // *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 204. P. 713–722. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3527OC>
- van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J.W., Eisenach K.D., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T.M.* Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* 1993. V. 31. P. 406–409.
- Vyazovaya A., Gerasimova A., Mudarisova R., Terentieva D., Solovieva N., Zhuravlev V., Mokrousov I.* Genetic diversity and primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains in North-western Russia // *Microorganisms*. 2023. V. 11. Art. 255. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020255>
- Zhdanova S., Mokrousov I., Orlova E., Sinkov V., Ogarkov O.* Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia // *Transbound. Emerg. Dis.* 2022. V. 69. Art. e1800–e1814. <https://doi.org/10.1111/tbed.14515>

SHORT COMMUNICATIONS

Drug Resistance of Different *Mycobacterium tuberculosis* Genotypes in the Omsk Oblast, Russia

A. A. Vyazovaya^{1,*}, I. V. Kostyukova², A. A. Gerasimova¹, D. R. Terentieva¹,
O. A. Pasechnik³, and I. V. Mokrousov¹

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, 197101, Russia

²Clinical Anti-tuberculosis Dispensary, Omsk, 644058, Russia

³Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russia

*e-mail: elmtree2001@mail.ru

Received October 9, 2023; revised November 9, 2023; accepted November 10, 2023

Abstract—A total of 397 *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis in the Omsk region in 2019–2020 were genotyped. The prevalence of strains of the Beijing genotype (70.8%) was established, in particular of two clusters of the modern sublineage — Central Asian/Russian (46.1%) and B0/W148 (19.1%). Strains of the ancient sublineage of the Beijing genotype were represented by clusters 1071-32 and 14717-15, totaling 4.8%. Compared with other genotypes, B0/W148 cluster and the ancient Beijing sublineage were associated with multidrug resistance (MDR): 93.4% and 94.7%, respectively ($P < 0.0001$). Among representatives of other genetic families (LAM, Ural, T, Haarlem), drug-sensitive strains predominated (75.0%). The circulation of MDR Beijing strains requires molecular epidemiological surveillance in view of their possible wider spread.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multi-drug resistance, Beijing genotype