

References

1. Vetshev, P. S., Musaev, G. H., Bruslik, S. V. (2014). Miniinvasivnye chrezkognnye tehnologii: istoriya, tradicii, negativnie tendencyi i perspektivy [Minimally invasive percutaneous technologies: history, traditions, negative trends and prospects]. *Annals of Surgical gepatologii*, 19 (1), 12–16.
2. Veligotskiy, N. N., Arutjunov, S. Je., Kozachenko, A. V. et. al. (2013). Differencyrovanniy podhod k vybory operatyvnych vmeshatelstv pri tyagelych formah ostrogo pancreatita [Differentiated hie to the choice of surgical interventions in severe forms of acute pancreatitis]. *Kharkiv hirurgichna shkola*, 2 (59), 56–58.
3. Krivoruchko, I. A., Bojko, V. V., Andreeshev, S. A. (2011). Stroky vikonnannya hirurgichnogo vtruchannya u hvoryh na gostroyi necrotychnyi pancreatyt, uskladneniy vtorynnoy pancreatichnoy infekcyeyu. [Erms of surgery in patients with acute necrotizing pancreatitis complicated by secondary pancreatic infection] *Klinichna hirurgiya*, 7, 33–41.
4. Mihaylusov, S. V., Moiseenkova, E. V., Tronin, R. Ju. (2014). Miniinvasivnye vmeshatelstva pod controlem YZI pri pancreonecroze [Minimally invasive interventions under ultrasound in pancreonecrosis]. *Annals of Surgical gepatologii*, 19 (2), 72–78.
5. Ganjyi, V. V., Kolesnik, I. P., Matjushkina, I. S. (2012). Diagnostika nekroticheskoj formy ostrogo pancreatita v pervye 3 sytok posle gospytalizacii pacientov [Diagnosis of necrotic forms of acute pancreatitis in the first 3 days after hospitalization]. *Klinichna hirurgiya*, 10, 19–22.
6. Mangiante, G., Rodella, L., Cerofolini, A. (2013). Severe necrotic and septic pancreatitis. Indications to endoscopic, surgical, and nutritional therapy. *G. Chir*, 34 (9-10), 284–287.
7. Panek, J., Kuśnierz-Cabala, B., Dolecki, M., Pietron, J. (2012). Serum Proinflammatory Cytokine Levels and White Blood Cell Differential Count in Patients with Different Degrees of Severity of Acute Alcoholic Pancreatitis. *Polish Journal of Surgery*, 84 (5), 230–237. doi: 10.2478/v10035-012-0038-8
8. Klimentko, M. V. (2013). Osobnosti cytokinovy reaktivnosti pri ostrom i chronichtskom pancreatite [Cytokine responsiveness in acute and chronic pancreatitis]. *Ukrainian magazine surgery*, 2 (21), 111–114.
9. Ito, T. (2007). Can measurement of chemokines become useful biological and functional markers of early-stage chronic pancreatitis? *J Gastroenterol*, 42 (S17), 72–77. doi: 10.1007/s00535-006-1929-4
10. Su, S. B. (2000). Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN. *Dig Dis Sci*, 4, 151–159.
11. Yoo, B. M., Yeo, M., Oh, T. Y., Choi, J. H., Kim, W. W., Kim, J. H. et. al. (2005). Amelioration of Pancreatic Fibrosis in Mice With Defective TGF- β Signaling. *Pancreas*, 30 (3), e71–e79. doi: 10.1097/01.mpa.0000157388.54016.0a
12. Viskunov, V. G., Asatryan, A. A., Prochenko, S. I. (2011). Patomorfologicheskij analiz podgelydochnoy gelezy pri raznyh formah pancreonecroza [Pathologic analysis of the pancreas with different forms of pancreatic necrosis]. *Bulletin of Experimental and Clinical surgery*, 4 (1), 135–139.
13. Menges, P., Kessler, W., Kloecker, C., Feuerherd, M., Gaubert, S., Diedrich, S. et. al. (2012). Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *European Surgical Research*, 48 (4), 180–186. doi: 10.1159/000338196
14. Fomin, P. D., Bereznitsky, J. S., Andryushchenko, V. P. (2012). Udoskonaleni algoritmy diagnostiki ta likyvannya gostrogo pancreatity (metodechni rekomendacii). [Improved algorithms for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (guidelines)], Singapore, 80.
15. Zosimov, A. N., Golik, V. P. (2000) Systemnyy analiz v medecine [System analysis in medicine]. Harkov, «Trnado», 82.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Велигоцький М. М.
Дата надходження рукопису 17.02.2015*

Клименко Михаил Викторович, аспирант, кафедра торако-абдоминальной хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: klimenko_mihail@ukr.net

УДК 616-002.5-022.7-036.22:579.25
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.38954

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА И ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

© **А. А. Ляшенко**

С помощью основных молекулярно-биологических методов можно проводить типирование M. tuberculosis. Обнаружено более 2000 различных генотипов, некоторые из них распространены повсеместно, другие встречаются реже или характерны для какого-то конкретного региона. Так, наиболее распространенным генотипом является Beijing, несколько реже встречается LA-M и Haarlem. С генотипом Beijing часто связывают неблагоприятное течение туберкулеза и более частое обнаружение устойчивости к противотуберкулезным препаратам

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, генотипы, эпидемиология, Beijing, LA-M, Haarlem, распространенность, клинические особенности

The morbidity of tuberculosis in recent years declined slightly and is about 8 million cases per year; however, the effectiveness of TB patients' treatment remains unsatisfactory. This may be connected with the peculiarities of the pathogen, so a deeper study of the causative agent of tuberculosis helps to understand the nature of the adverse epidemic situation and partly the reasons for ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis.

Aim. To analyze the prevalence of genotypes in different countries, to identify the most epidemiologically and clinically significant genotypes.

Methods. The most commonly used methods is IS6110 RFLP, spoligotyping and VNTR. Currently we have a great experience to create an international online-database of results of many researches, it was found more than 2000 different genotypes.

Result. The most common genotype is W (Beijing), that is common in China – up to 90 %, on the territory of the former CIS countries – 30–60 %, the least common in parts of Europe and Central America, such as Honduras, as well as in Ireland, Germany and others. It is also quite common is the genotype LA-M, is more common in Honduras, Brazil, Ukraine and the United States – 55 %, 26.9 %, 26.4 % and 17.3 %, respectively, is less common in Germany and China. Haarlem genotype just found in almost all countries, but the most widely it is in Germany – about 30 %, slightly less in Greece, the United States, Honduras and other countries.

Conclusion. Some genotypes are specific to concrete regions, others, by contrast, are widely distributed and the most widely used code names. Beijing genotype is often associated with MDR-TB and often causes more severe forms of tuberculosis

Keywords: tuberculosis mycobacterium, genotypes, epidemiology, Beijing, LA-M, Haarlem, prevalence, clinical features

1. Введение

Несмотря на незначительное улучшение эпидемической ситуации в мире относительно туберкулеза, ежегодно заболевает около 8 млн. человек и около 2 млн. умирают от него. Высокий уровень заболеваемости, в первую очередь, связан неблагоприятной социально-экономической ситуацией в регионах, однако, может быть и результатом особенностей *M. tuberculosis*, например, приобретением лекарственной устойчивости микобактерий и как следствие неэффективное лечение таких пациентов [1].

2. Литературный обзор

С развитием молекулярной генетики стало возможным отличать микобактерии друг от друга на основании различий в ДНК микобактерии. Идеальный вариант типирования – это расшифровка полного генома, однако, это очень долгий и дорогостоящий способ на сегодня, но такие исследования уже начали проводить несмотря на ряд существенных сложностей [2]. Существует множество методик генотипирования, но наиболее часто используются – метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с зондом IS6110 (IS6110 RFLP), сполиготипирование и метод вариабельности количества tandemных повторов (VNTR) с использованием ETR или MIRU локусов. Как результат появилась возможность ответить на ряд эпидемиологических вопросов во фтизиатрии [3].

3. Материалы и методы

Проанализированы литературные данные результатов генотипирования *M. tuberculosis*. Активное применение методик генотипирования началось с 1995 года, в настоящее время накоплен большой опыт в этой области. Взяты данные исследований с различных регионов мира, данные систематизированы и проведен анализ полученных результатов.

4. Результаты исследования

После многочисленных исследований с помощью IS6110 RFLP, сполиготипирования и VNTR удалось обнаружить наличие более 2000 генотипов

микобактерий туберкулеза (МБТ), большинство которых внесены в международные электронные базы, где можно сравнить полученные результаты с имеющимися в SpolDB4, SITVIT2 [4]. Наиболее часто встречающимся генетическим профилям стали давать условные названия, такие как Beijing, LA-M, Harlem, N, Madrid, T1, Ural и другие [5, 6].

Первым генотипом, о котором широко начали говорить, стал генотип Beijing (W). Существование семейства W было описано в 1995 году [7]. Это группа генетически родственных *Mycobacterium tuberculosis*, имеющих характерные молекулярные маркеры. Основным критерий отнесения *M. tuberculosis* к генотипу Beijing – это наличие в 463 кодоне каталазы-пероксидазы kat-CTG (кодирует Leu) и в 95 кодоне в гене ДНК-гиразы – ACC (кодирует Thr). При сполиготипировании генотип Beijing имеет сполиготип S00034 (в DR области из 43 спейсерных последовательностей присутствуют 9-ая и с 35 по 43). С помощью IS6110 RFLP имеет характерную конфигурацию профилей и количество копий IS6110 – от 15 до 26 [8, 9]. Последняя характеристика наименее определенная ввиду трудностей их сравнения для разных исследовательских групп. С помощью типирования VNTR по ETR A,B,C,D,E локусам получены следующие профили генотипа Beijing: 22435, 32435, 32436, 42235, 42334, 42335, 42432, 42434, 42435, 42436, 42437, 42454, 52435, 62435 [10]. При использовании MIRU-VNTR для этого генотипа специфическим является 26-ой локус, а учитывая простоту постановки VNTR, его можно использовать как базовый и быстрый способ для идентификации генотипа Beijing. Большой удельный вес (более 90 %) этого генотипа обнаружено в Пекине, отсюда и его название – Beijing или пекинский штамм. Многие авторы отмечают частую резистентность генотипа Beijing к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [11]. Описаны вспышки мультирезистентного туберкулеза в Нью-Йорке и других американских городах, причиной которых стал именно этот генотип [12]. Широкое распространение генотипа Beijing выявлено на территории Китая (до 95 %), странах Юго-Восточной Азии и Карибского бассейна, в Южной Африке и

США, а также в странах бывшего Советского Союза (30–60 %) [13]. В таких странах как Венгрия, Германия, Франция, Испания, Африка и другие исследователи отмечают увеличение удельного веса генотипа Beijing в сравнении с предыдущими годами [14]. Генотип так же чаще обнаруживается среди лиц из мест лишения свободы, бомжей, ВИЧ-инфицированных и др. Некоторые авторы считают, что генотип Beijing имеет еще не до конца изученные особенности, которые способствуют быстрому формированию резистентности к ПТП [15]. Ряд авторов установили, что иммунный ответ при заражении генотипом Beijing отличается от такового при заражении не-Beijing генотипами, а проводимая вакцинация БЦЖ неэффективна в отношении этого генотипа [15]. Туберкулез легких, вызванный генотипом Beijing имеет склонность к хронизации процесса, чаще встречается при диссеминированном и других распространенных формах туберкулеза.

Следующим по частоте встречаемости является генотип LA-M (Latino-American and Mediterranean), впервые был обнаружен в Латинской Америке, однако, в результате дальнейших исследований обнаружен практически во всех странах. При сполитипировании имеет разновидности: LAM1 включает штаммы, в которых одновременно отсутствуют спейсеры 21–24 и 33–36 и присутствует хотя бы один из спейсеров с 1-ого по 30-й. LAM9 включает штаммы, в которых одновременно отсутствуют спейсеры 21–24 и 33–36, а так же присутствуют все другие. По данным RFLP IS6110 типирования, штаммы сполитипов LAM1 и LAM9 относятся к семейству A1. LAM2 включает штаммы, в которых одновременно отсутствуют спейсеры с 9 по 10 и с 33 по 36, и присутствует хотя бы один из спейсеров с 1-ого по 30-ый. При VNTR типировании имеют генотип LAM имеет профили 22232 и 22433 по ETR A-E локусам [16]. Большинство авторов не придают ему какой-либо клинико-эпидемиологической значимости, однако, в некоторых публикациях отмечено, что у генотипа LA-M наряду с Beijing отмечается высокий уровень резистентности к ПТП и он часто встречается среди больных с хроническим туберкулезом легких [11].

Генотип Haarlem впервые описан в Нидерландах, легко идентифицируется с помощью VNTR и IS1081 RFLP. Типирование (GTG)_n, PGRS, и DR RFLP показало 55, 52 и 39 % идентичности соответственно [17]. Сполитипирование показывает принадлежность к генотипу Haarlem в 94 %, у него одновременно отсутствуют спейсеры 31 и 33–36 и присутствуют хотя бы один из спейсеров с 1-ого по 30-й. С помощью VNTR типирования по ETR A-E локусам данному штамму соответствует профили 32333 и 32343 [11]. Клинических особенностей туберкулеза, вызванного этим генотипом не обнаружено, туберкулез протекает относительно благоприятно, реже встречается у больных с хроническим и мультирезистентном туберкулезе, чем генотипы Beijing и LA-M.

Существуют и другие генотипы, не распространенные повсеместно, а характерны для опреде-

ленных географических регионов. К таким можно отнести N, Madrid1 и Madrid2, Африканский, T1, CAS (Central Asian), EAI (East African-Indian), Ural, Uganda, Cameroon, EAI, X, S и другие. Они так же идентифицируются с помощью RFLP, сполитипирования и VNTR, накопленный опыт и наличие баз данных позволяют проводить сравнительную оценку результатов исследований с уже имеющимися и обнаруживать новые, возможно, опасные в эпидемиологическом отношении генотипы. Так, Milan S. Joy и соавт. дали описательную характеристику нового штамма SBR19 (позже названного как генотип N), распространенного на территории США. На протяжении 2002–2003 г. в Сиэтле, штат Вашингтон, было зарегистрировано 38 случаев туберкулеза, вызванного генотипом N. При дальнейшем изучении обнаружено, что этот же генотип был причиной вспышки туберкулеза и в 1989 и 1990 годах в других городах, а в 2002 году – в Мичигане, Мериленде и Арканзасе. Так же авторы отмечают постепенное увеличение удельного веса этого генотипа, и, возможно, это требует более углубленного изучения этого штамма [18]. Darío García de Viedma и соавторы обнаружили новые изоляты на территории Испании, они с помощью сполитипирования исследовали изоляты от пациентов, которые находились на лечении в Мадриде в 2001 – 2002 годах [6]. Показано, что основная часть штаммов МБТ, которые циркулируют на территории Испании характерны и для других европейских стран. Превалировали штаммы группы LA-M, Harlem и семейства T1. Было получено несколько сполитипов, характерных лишь для Испании, со временем условно названных Madrid1 и Madrid2, по 12 основным локусам MIRU-VNTR первый имеет профиль 224326143323, а второй имеет некоторые вариации [6].

Таким образом, наиболее распространенным генотипом во всех странах является Beijing, чаще всего встречается на территории Китая, несколько реже – на территории стран бывшего СНГ – 30–60 %. Наименее распространен в некоторых странах Европы и Центральной Америки, таких как Гондурас, Ирландия, Германия и др. Вторым по распространенности можно назвать генотип LAM, наибольший удельный вес которого обнаружен в таких странах как Гондурасе, Бразили, Украине и США – в 55 %, 26,9 %, 26,4 % и 17,3 % соответственно, менее распространен в Германии и Китае (таблица). Генотип Haarlem так же обнаруживается практически во всех странах, наибольшее распространение отмечается в таких странах как Германия – около 30 %, несколько реже в Греции, США, Гондурасе и др. странах (табл. 1).

Существует группа штаммов, отличающихся высокой степенью сходства, все они выделены от больных из центральной Африки. Характерными для этого семейства следующие VNTR профили по ETR A,B,C,D,E локусам: 41634, 41424, 31534, 42533, 32534, 42335, 42535, 42434 [31]. Эти генотипы широко распространены в странах Африки, а в других регионах встречаются лишь в единичных случаях.

Удельный вес генотипов в некоторых регионах

Регион	Генотип, удельный вес (%)				Источник
	Beijing	LAM	Haarlem	Другие	
Россия	35–67,2	12	8	URAL – 11,8	[19,20, 21]
Украина	32,1–50	26,4	10,4	31,1	[11, 22]
США	15,8	17,3	16,3	T – 14,8, CAS – 4,7, EAI–8	[23]
Китай	82				[24]
Германия	6		31	Delhi – 7	[25]
Франция	15,4	10,3	11,8		[26]
Ирландия	5,9	4,1	4,1	X – 26,2, U – 19,3, T 15,2, M. bovis – 1,75	[27]
Бразилия		26,9	17,2	индивидуальный профиль – 58	[28]
Греция	34	11	24,5	Uganda I – 9,4, Ural – 3,8, Delhi/CAS – 9,4, Cameroon – 3,8	[29]
Гондурас	0,5	55	16	T – 16, X–clade – 6, S – 1, ГИП – 5	[30]

5. Выводы

1. Основными часто применяющимися молекулярно-биологическими методами, позволяющими типировать *M. tuberculosis* на сегодня являются RFLP IS6110, сполитотипирование и VNTR.

2. Каждый генотип имеет свои особенности, описанные с помощью конкретного метода, однако, в большинстве случаев один и тот же генотип можно идентифицировать с помощью нескольких методик.

3. Наибольшую эпидемическую и клиническую значимость имеет генотип Beijing, который часто связан с мультирезистентностью и неблагоприятным течением туберкулезного процесса. Наряду с ним так же широко распространены генотипы LA-M, Haarlem, но большинство авторов не обнаружили каких-либо клинико-эпидемиологических особенностей этих штаммов.

Литература

1. Баласаянц, Г. С. Особенности возбудителя при остро прогрессирующей туберкулезе легких [Текст] / Г. С. Баласаянц, М. С. Греймер // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 29–31.

2. Roetzer, A. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study [Text] / A. Roetzer, R. Diel, T. A. Kohl, C. Rückert, U. Nübel, J. Blom et. al. // PLoS Medicine – 2013. – Vol. 10, Issue 2. – P. e1001387. doi: 10.1371/journal.pmed.1001387

3. Шемякин, И. Г. Использование молекулярно-биологических методов для индивидуальной характеристики штаммов *M.tuberculosis* [Текст] / И. Г. Шемякин, В. Н. Степаншина, О. Ю. Манзенюк и др. // Журн. микробиол. – 2000. – № 2. – С. 6–11.

4. Demay, C. SITVITWEB--a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology [Text] / C. Demay, B. Liens, T. Burguière, V. Hill, D. Couvin, J. Millet et. al. // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. – Vol. 12, Issue 4. – P. 755–766. doi: 10.1016/j.meegid.2012.02.004

5. Матрақшин, А. Г. Генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из республики Тыва

[Текст] / А. Г. Матрақшин, Е. М. Месько, Е. К. Белякова и др. // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 3. – С. 37–40.

6. Viedma de, D. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Madrid and identification of two new families specific to Spain-related settings [Text] / D. de Viedma, E. Bouza, N. Rastogi, C. Sola // Journal of clinical microbiology. – 2005. – Vol. 43, Issue 4. – P. 1797–1806. doi: 10.1128/jcm.43.4.1797-1806.2005

7. Van Soolingen, D. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia [Text] / D. Van Soolingen, L. Qian, P. E. de Haas et al. // J Clin Microbiol. – 1995. – Vol. 33, Issue 9. – P. 3234–3238.

8. Bifani, P. J. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains [Text] / P. J. Bifani, B. Mathema, N. E. Kurepina, B. N. Kreiswirth // Trends Microbiology. – 2002. – Vol. 10, Issue 1. – P. 45–52. doi:10.1016/s0966-842x(01)02277-6

9. Mokrousov, I. Phylogenetic reconstruction within *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in northwestern Russia [Text] / I. Mokrousov, O. Narvskaya, T. Otten, A. Vyazovaya, E. Limeschenko, L. Steklova, B. Vyshnevskiy // Reseach in Microbiology. – 2002. – Vol. 153, Issue 10. – P. 629–637. doi: 10.1016/s0923-2508(02)01374-8

10. Kremer, K. Definition of the Beijing/W lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers [Text] / K. Kremer, J. R. Glynn, T. Lillebaek, S. Niemann, N. E. Kurepina, B. N. Kreiswirth et. al. // Journal of Clinical Microbiology. – 2004. – Vol. 42, Issue 9. – P. 4040–4049. doi: 10.1128/jcm.42.9.4040-4049.2004

11. Крутько, В. С. Результати генотипування штамів *Mycobacterium tuberculosis* у хворих на туберкульоз легень м. Харкова [Текст] / В. С. Крутько, М. Л. Філіпенко, О. О. Ляшенко та ін. // Вісник наукових досліджень. – 2005. – Т. 40, № 3. – С. 17–18.

12. Bifani, P. J. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *M. tuberculosis* clone family [Text] / P. J. Bifani, B.B. Plikaytis, V. Kapur et al. // JAMA: The Journal of the American Medical Association. – 1996. – Vol. 275, Issue 8. – P. 452–457. doi: 10.1001/jama.275.6.452

13. Черноусова, Л. Н. Генотипическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* из республики Тыва [Текст] / Л. Н. Черноусова, Л. Е. Поспелов, А. Г. Матрақшин и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 37–40.

14. Viedma, D. Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Madrid and identification of two new families specific to Spain-related settings [Text] / D. de Viedma, E. Bouza, N. Rastogi, C. Sola // Journal of clinical microbiology. – 2005. – Vol. 43, Issue 4. – P. 1797–1806. doi: 10.1128/jcm.43.4.1797-1806.2005

15. Pheiffer, C. Protein expression by a Beijing strain differs from that of another clinical isolate and *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [Text] / C. Pheiffer, J. C. Betts, H. R. Flynn et al. // Microbiology. – 2005. – Vol. 151, Issue 4. – P. 1139–1150. doi: 10.1099/mic.0.27518-0

16. Filliol, I. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes [Text] / I. Filliol, J. Driscoll, D. Soolingen, B. N. Kreiswirth, K. Kremer, G. Valétudie et. al. // Emerging Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 8, Issue 11. – P. 1347–1349. doi: 10.3201/eid0811.020125

17. Cole, S. T. Comparative mycobacterial genomics as a tool for drug target and antigen discovery [Text] / S. T. Cole // *European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 20, Issue 36. – P. 78–86. doi: 10.1183/09031936.02.00400202

18. Milan, S. J. Expanded geographical distribution of the N family of *Mycobacterium tuberculosis* strains within the United States [Text] / S. J. Milan, K. A. Hauge, N. E. Kurepina, K. H. Lofy, S. V. Goldberg, M. Narita et. al. // *Journal of clinical microbiology*. – 2004. – Vol. 42, Issue 3. – P. 1064–1068. doi: 10.1128/jcm.42.3.1064-1068.2004

19. Дымова, М. А. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M.tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана [Текст] / М. А. Дымова, А. Р. Кушугулова, С. Е. Рахимова и др. // *Бюллетень СО РАМН*. – 2011. – Т. 31, № 1. – С. 107–112.

20. Федорин, И. М. Молекулярное генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Центральной России: эффективность сполитипирования и VNTR-MIRU [Текст] / И. М. Федорин, В. В. Николаевский, Я. М. Балабанова и др. // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. – 2005. – № 4. – С. 9–14.

21. Скорняков, С.Н. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* [Текст] / С. Н. Скорняков, Т. В. Умпелева, А. А. Вязовая и др. // *Биологические науки*. – 2014. – Т. 11, № 9. – С. 2485–2488.

22. Антоненко, П. Б. Современное состояние медикаментозной резистентности возбудителя туберкулеза и возможности его генотипического определения [Текст] / П. Б. Антоненко, В. И. Кресюн, В. В. Филюк и др. // *Клиническая медицина*. – 2014. – Т. 43, № 3. – С. 8–13.

23. Scott, A. Weisenberg, Andrea L. Gibson, I, Richard C. Huard et al. Distinct Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis in New York City Caused by the RDRio *Mycobacterium tuberculosis* Sublineage [Text] / S. A. Weisenberg, A. L. Gibson, R. C. Huard, N. Kurepina, H. Bang, L. C. O.Lazzarini et. al. // *Infect Genet Evol*. – 2012. – Vol. 12, Issue 4. – P. 664–670. doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.018

24. Liu, Y. Genotypic Diversity Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Strains Collected from Beijing in 2009, Using Spoligotyping and VNTR Typing [Text] / Y. Liu, M. Tian, X. Wang, R. Wei, Q. Xing, T. Ma et. al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, Issue 9. – P. e106787 doi: 10.1371/journal.pone.0106787

25. Roetzer, A. Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* typing methods in a 4-year study in Schleswig-Holstein, Northern Germany [Text] / A. Roetzer, S. Schuback, R. Diel, F. Gasau, T. Ubben, A. di Nauta et. al. // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2011. – Vol. 49, Issue 12. – P. 4173–4178. doi: 10.1128/jcm.05293-11

26. Fitzgibbon, M. M. A snapshot of genetic lineages of *Mycobacterium tuberculosis* in Ireland over a two-year period, 2010 and 2011 [Text] / M. M. Fitzgibbon, N. Gibbons, E. Roycroft // *Euro Surveill*. – 2013. – Vol. 18, Issue 3. – P. 1–7.

27. Ojo, O. O. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Southwest Ireland [Text] / O. O. Ojo, S. Sheehan, D. G. Corcoran, V. Nikolayevsky, T. Brown, M. O'Sullivan et. al. // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2010. – Vol. 10, Issue 7. – P. 1110–1116. doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.008

28. Noguti, E. N. Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a low-endemic setting in northwestern state of Paraná in Southern Brazil [Text] / E. N. Noguti, C. Q. Leite, A. C. Malaspina, A. C. B. Santos, R. D. C. Hirata, M. H. Hirata et. al. // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. – 2010. – Vol. 105, Issue 6. – P. 779–785. doi: 10.1590/s0074-02762010000600008

29. Rovina, N. MIRU-VNTR typing of drug-resistant tuberculosis isolates in Greece [Text] / N. Rovina, S. Karabela, P. Constantoulakis, V. Michou, K. Konstantinou, V. Sgountzos et. al. // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2011. – Vol. 5, Issue 4. – P. 229–236. doi: 10.1177/1753465811402120

30. Rosales, S. Molecular diversity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients with tuberculosis in Honduras [Text] / S. Rosales, L. Pineda-García, S. Ghebremichael, N. Rastogi, S. E. Hoffner // *BMC Microbiology*. – 2010. – Vol. 10, Issue 1. – P. 208. doi: 10.1186/1471-2180-10-208

31. Streicher, E. M. Genotypic and phenotypic characterization of drug-resistant mycobacterium tuberculosis isolates from rural districts of the western cape province of South Africa [Text] / E. M. Streicher, R. M. Warren, C. Kewley, J. Simpson, N. Rastogi, C. Sola et. al. // *Journal of clinical microbiology*. – 2004. – Vol. 42, Issue 2. – P. 891–894. doi: 10.1128/jcm.42.4.1862.2004

References

1. Balasajanc, G. S., Grejmer, M. S. (2003). Osobenosti vzbuditelja pri ostro progressirujushhej tuberkuleze legkih. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih*, 9, 29–31.

2. Roetzer, A., Diel, R., Kohl, T. A., Rückert, C., Nübel, U., Blom, J. et. al. (2013). Whole Genome Sequencing versus Traditional Genotyping for Investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* Outbreak: A Longitudinal Molecular Epidemiological Study. *PLoS Medicine*, 10 (2), e1001387. doi: 10.1371/journal.pmed.1001387

3. Shemjakin, I. G., Stepanshina, V. N., Manzenjuk, O. Ju. et. al. (2000). Ispol'zovanie molekularno-biologicheskikh metodov dlja individual'noj harakteristiki shtammov *M.tuberculosis*. *Zhurn. mikrobiol.*, 2, 6–11.

4. Demay, C., Liens, B., Burguière, T., Hill, V., Couvin, D., Millet, J. et. al. (2012). SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, 12 (4), 755–766. doi: 10.1016/j.meegid.2012.02.004

5. Matrakshin, A. G., Mes'ko, E. M., Beljakova, E. K. et. al. (2004). Genotipicheskaja harakteristika shtammov *Mycobacterium tuberculosis* iz respubliki Tyva. *Problemy tuberkuleza*, 3, 37–40.

6. Garcia de Viedma, D., Bouza, E., Rastogi, N., Sola, C. (2005). Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Genotypes in Madrid and Identification of Two New Families Specific to Spain-Related Settings. *Journal of Clinical Microbiology*, 43 (4), 1797–1806. doi: 10.1128/jcm.43.4.1797-1806.2005

7. Van Soolingen, D., Qian, L., de Haas, P. E. et al. (1995). Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J Clin Microbiol.*, 33 (9), 3234–3238.

8. Bifani, P. J., Mathema, B., Kurepina, N. E., Kreiswirth, B. N. (2002). Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends in Microbiology*, 10 (1), 45–52. doi: 10.1016/s0966-842x(01)02277-6

9. Mokrousov, I., Narvskaya, O., Otten, T., Vyazovaya, A., Limeschenko, E., Steklova, L., Vyshnevskiy, B. (2002). Phylogenetic reconstruction within *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in northwestern Russia. *Research in Microbiology*, 153 (10), 629–637. doi: 10.1016/s0923-2508(02)01374-8

10. Kremer, K., Glynn, J. R., Lillebaek, T., Niemann, S., Kurepina, N. E., Kreiswirth, B. N. et. al. (2004). Definition of the Beijing/W Lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the Basis of Genetic Markers. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 (9), 4040–4049. doi: 10.1128/jcm.42.9.4040-4049.2004

11. Krut'ko, V. S., Filipenko, M. L., Ljashenko, O. O. et al. (2005). Rezul'tati genotipuvannya shtamiv Mycobacterium tuberculosis u hvorih na tuberkul'oz legen' m. Harkova. *Visnik naukovih doslidzhen'*, 40 (3), 17–18.
12. Bifani, P. J. (1996). Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clone family. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275 (6), 452–457. doi: 10.1001/jama.275.6.452
13. Chernousova, L. N., Pospelov, L. E., Matrakshin, A. G. et al. (2004). Genotipicheskaja harakteristika shtamov Mycobacterium tuberculosis iz respubliki Tyva. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih*, 3, 37–40.
14. Garcia de Viedma, D., Bouza, E., Rastogi, N., Sola, C. (2005). Analysis of Mycobacterium tuberculosis Genotypes in Madrid and Identification of Two New Families Specific to Spain-Related Settings. *Journal of Clinical Microbiology*, 43 (4), 1797–1806. doi: 10.1128/jcm.43.4.1797-1806.2005
15. Pheiffer, C., Betts, J. C., Flynn, H. R. et al. (2005). Protein expression by a Beijing strain differs from that of another clinical isolate and Mycobacterium tuberculosis H37Rv. *Microbiology*, 151 (4), 1139–1150. doi: 10.1099/mic.0.27518-0
16. Filliol, I., Driscoll, J. R., van Soolingen, D., Kreiswirth, B. N., Kremer, K., Valétudie, G. et al. (2002). Global Distribution of Mycobacterium tuberculosis Spoligotypes. *Emerging Infectious Diseases*, 8 (11), 1347–1349. doi: 10.3201/eid0811.020125
17. Cole, S. T. (2002). Comparative mycobacterial genomics as a tool for drug target and antigen discovery. *European Respiratory Journal*, 20 (36), 78–86. doi: 10.1183/09031936.02.00400202
18. Milan, S. J., Hauge, K. A., Kurepina, N. E., Lofy, K. H., Goldberg, S. V., Narita, M. et al. (2004). Expanded Geographical Distribution of the N Family of Mycobacterium tuberculosis Strains within the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 (3), 1064–1068. doi: 10.1128/jcm.42.3.1064-1068.2004
19. Dymova, M. A., Kushugulova, A. R., Rahimova, S. E. et al. (2011). Molekuljarno-geneticheskaja harakteristika izolatov M.tuberculosis u bol'nyh tuberkulezom legkih g. Astana. *Bjulleten' SO RAMN*, 31 (1), 107–112.
20. Fedorin, I. M., Nikolaevskij, V. V., Balabanova, Ja. M. et al. (2005). Molekuljarnoe genotipirovanie shtamov Mycobacterium tuberculosis, cirkulirujushhij v Central'noj Rossii: jeffektivnost' spoligotipirovanija i VNTR-MIRU. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija*, 4, 9–14.
21. Skornjakov, S. N., Umpeleva, T. V., Vjazovaja, A. A. et al. (2014). Genotipirovanie ural'skih izolatov Mycobacterium tuberculosis. *Biologicheskie nauki*, 11 (9), 2485–2488.
22. Antonenko, P. B., Kresjun, V. I., Filjuk, V. V. et al. (2014). Covremennoe sostojanie medikamentoznoj rezistentnosti vzbuditelja tuberkuleza i vozmozhnosti ego genotipicheskogo opredelenija. *Klinicheskaja medicina*, 43 (3), 8–13.
23. Weisenberg, S. A., Gibson, A. L., Huard, R. C., Kurepina, N., Bang, H., Lazzarini, L. C. O. et al. (2012). Distinct clinical and epidemiological features of tuberculosis in New York City caused by the RDRio Mycobacterium tuberculosis sublineage. *Infection, Genetics and Evolution*, 12 (4), 664–670. doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.018
24. Liu, Y., Tian, M., Wang, X., Wei, R., Xing, Q., Ma, T. et al. (2014). Genotypic Diversity Analysis of Mycobacterium tuberculosis Strains Collected from Beijing in 2009, Using Spoligotyping and VNTR Typing. *PLoS ONE*, 9 (9), e106787. doi: 10.1371/journal.pone.0106787
25. Roetzer, A., Schuback, S., Diel, R., Gasau, F., Ubben, T., di Nauta, A. et al. (2011). Evaluation of Mycobacterium tuberculosis Typing Methods in a 4-Year Study in Schleswig-Holstein, Northern Germany. *Journal of Clinical Microbiology*, 49 (12), 4173–4178. doi: 10.1128/jcm.05293-11
26. Fitzgibbon, M. M., Gibbons, N., Roycroft, E. (2013). A snapshot of genetic lineages of Mycobacterium tuberculosis in Ireland over a two-year period, 2010 and 2011. *Euro Surveill*, 18 (3), 1–7.
27. Ojo, O. O., Sheehan, S., Corcoran, D. G., Nikolayevsky, V., Brown, T., O'Sullivan, M. et al. (2010). Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates in Southwest Ireland. *Infection, Genetics and Evolution*, 10 (7), 1110–1116. doi: 10.1016/j.meegid.2010.07.008
28. Noguti, E. N., Leite, C. Q. F., Malaspina, A. C., Santos, A. C. B., Hirata, R. D. C., Hirata, M. H. et al. (2010). Genotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates from a low-endemic setting in northwestern state of Paraná in Southern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 105 (6), 779–785. doi: 10.1590/s0074-02762010000600008
29. Rovina, N., Karabela, S., Constantoulakis, P., Michou, V., Konstantinou, K., Sgountzos, V. et al. (2011). MIRU-VNTR typing of drug-resistant tuberculosis isolates in Greece. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 5 (4), 229–236. doi: 10.1177/1753465811402120
30. Rosales, S., Pineda-García, L., Ghebremichael, S., Rastogi, N., Hoffner, S. E. (2010). Molecular diversity of Mycobacterium tuberculosis isolates from patients with tuberculosis in Honduras. *BMC Microbiology*, 10 (1), 208. doi: 10.1186/1471-2180-10-208
31. Streicher, E. M., Warren, R. M., Kewley, C., Simpson, J., Rastogi, N., Sola, C. et al. (2004). Genotypic and Phenotypic Characterization of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates from Rural Districts of the Western Cape Province of South Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 (4), 1862–1862. doi: 10.1128/jcm.42.4.1862.2004

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Крутько В. С.
Дата надходження рукопису 17.02.2015*

Ляшенко Александр Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: thepulmonolog@gmail.com