

Е.А. Орлова^{1,2}, С.Н. Жданова¹, О.Б. Огарков^{1,3,4}, М.В. Бадлеева⁵

ФИЛОГЕОГРАФИЯ ГЕНОТИПА BEIJING В МОНГОЛИИ

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Иркутск, Россия

³ ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница», Иркутск, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Улан-Удэ, Россия

MIRU-VNTR-типирование 143 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Монголии, показало доминирование генотипа Beijing (79,0 %) и его субтипа Beijing MIT 17 (72,6 %). Широко распространённый в приграничных с изучаемой территорией регионах России субтип W148 генотипа Beijing отсутствовал среди изолятов из Монголии. Согласно классификации генетических профилей M. Merker et al., исследуемые штаммы наиболее часто (85,8 %) принадлежат клональному комплексу CC4.

Ключевые слова: туберкулёз, генотип Beijing, *M. tuberculosis*

PHYLOGEOGRAPHY OF THE BEIJING LINEAGE IN MONGOLIA

E.A. Orlova^{1,2}, S.N. Zhdanova¹, O.B. Ogarkov^{1,3,4}, M.V. Badleeva⁵

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State University, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical TB Hospital, Irkutsk, Russia

⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

⁵ Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

Background. Mongolia is one of the seven countries in Western Pacific regions with high burden of tuberculosis. The earlier research indicates that there is a difference in the distribution of some epidemiologically important subtypes of the Beijing lineage in Mongolia and adjacent Russian regions.

Aim of the research: assessment of genotypic structure of *M. tuberculosis* (MBT) on the border of Russia and central regions of Mongolia.

Materials and methods: The DNAs of 143 clinical isolates of MBT from Russian border (46.2 %) and central (53.8 %) regions of Mongolia have been genotyped by the 24-locus MIRU-VNTR and RD105/RD207. Strains of the Beijing lineage have been analyzed additionally according to the classification by Merker et al. (2015).

Results. The study of MBT in Mongolia indicates significant predominance of strains of the Beijing lineage (79.0 %) and Beijing MIT 17 subtype (72.6 %). However, the strains of the Beijing subtype W148, widespread in Irkutsk Oblast and Buryatia, have not been noted in Mongolia. According to the classification by M. Merker et al., the majority of studied strains of the Beijing lineage (85.8 %) relate to the clonal complex CC4, infrequently detected in Russian border regions. Statistically significant differences between distribution of clonal complexes among border with Russia and central regions of Mongolia have not been detected.

Conclusions. Strains of the clonal complex CC4 of Beijing lineage dominate in central and border to Russia regions of Mongolia, this allows assuming that the different geographical regions were sources of MBT strains, prevalent in Mongolia and adjacent Russian regions.

Key words: tuberculosis, Beijing genotype, *M. tuberculosis*

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во многих регионах мира отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу (ТБ), вызванная широким распространением клональных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), характеризующихся важными в патогенезе ТБ эпидемиологическими свойствами и высокой степенью генетической однородности. По данным ВОЗ, наиболее тяжёлое бремя ТБ несут страны Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана, к числу которых относится Монголия [4], где эпидемическая ситуация складывается особенно неблагоприятно в приграничных аймаках [3]. В 2014 г. показатель регистрируемой заболеваемости ТБ в Монголии составил 170 на 100 тыс. населения, общая смертность от ТБ оценивается в 2,3 на 100 тыс. населения [5].

Наиболее важной в возникшей угрозе пандемии можно считать генетически близкую группу штаммов, относящихся к генотипу Beijing. Проведённое ранее исследование [6] 20 штаммов МБТ, циркулирующих на территории Монголии, свидетельствовало об отсутствии эпидемического значения для данного региона клональных комплексов CC1 (субтип MIT 16) и CC2 (субтип W148) генотипа Beijing, широко распространённых в сопредельных с Монголией регионах России. Поскольку вопрос о корреляции между территориальной близостью распространения популяций МБТ и их генотипической структурой остаётся открытым, задачей настоящего исследования являлось выявление региональной специфики распространения субтипов генотипа Beijing на территории Монголии на репрезентативном количестве штаммов.

Целью настоящей работы стало исследование молекулярно-генетических характеристик штаммов МБТ, циркулирующих на территории граничащих с Россией и центральных аймаков Монголии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён молекулярно-генетический анализ 143 клинических штаммов МБТ, полученных от больных ТБ, проживающих на территории граничащих с Россией и центральных аймаков Монголии и проходивших лечение в 2011–2013 гг. В изученной выборке доля мужчин составила 64,3 %, средний возраст пациентов составил 38,9 ± 14,4 лет. Среди больных отмечалось преобладание впервые выявленных случаев ТБ (64,3 %), у 35,7 % обследованных заболевание имело хроническое течение. Клинические штаммы МБТ были выращены и исследованы (72 изолята) на наличие лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам первого ряда.

Генотипическая характеристика изолятов получена на основе методов, использованных ранее [2], а также при дополнительном анализе профилей штаммов генотипа Beijing в соответствии с классификацией, представленной в исследованиях M. Merker et al. [6]. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 14.0 и в пакете статистических программ Statistica for Windows v. 6.0. Статистическую значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия соответствия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали (рис. 1), что в исследуемом регионе наблюдается

преобладание пандемического генотипа Beijing (113 / 143 – 79,0 %), представленного разнообразными субтипами, доминирующим из которых оказался Beijing MIT 17, составляющий 72,6 % (82 / 113) штаммов генотипа Beijing. Остальная часть изученной популяции была представлена штаммами генотипа T (9 / 143 – 6,3 %), LAM (6 / 143 – 4,2 %), H (5 / 143 – 3,5 %), X (1 / 143 – 0,7 %). Неидентифицируемые вышеуказанными методами штаммы обнаружены в 9 (6,3 %) случаях.

Дополнительный анализ профилей штаммов генотипа Beijing, согласно классификации M. Merker et al., показал (рис. 2), что изоляты МБТ из Монголии наиболее часто (97 / 113 – 85,8 %) принадлежат клональному комплексу СС4, широко распространённому в Центральной и Юго-Восточной Азии [6]. Полученные нами данные подтверждают высказанные ранее предположения об отсутствии эпидемического значения для Монголии штаммов клональных комплексов СС1 (субтип MIT 16) и СС2 (субтип W148), обнаруженных в пределах 5,3 % (6 / 113) и 0 % соответственно. Однако штаммы этих субтипов доминируют среди больных ТБ из Иркутской области и Бурятии [1], имеющих интенсивные миграционные связи с Монголией, и играют важную роль в увеличении уровня заболеваемости и ухудшении обстановки по лекарственно устойчивому ТБ в России. Незначительное представительство в Монголии имели также штаммы клональных комплексов СС3 (6 / 113 – 5,6 %) и СС6 (4 / 113 – 3,5 %). Распространение доминирующих в Монголии штаммов клонального комплекса СС4 в центральных и граничащих с Россией аймаках было относительно равномерным (в пределах 54,6 % (53 / 97) и 45,4 % (44 / 97) соответственно) ($\chi^2 = 2,144$ с поправкой Йейтса; $p > 0,05$).

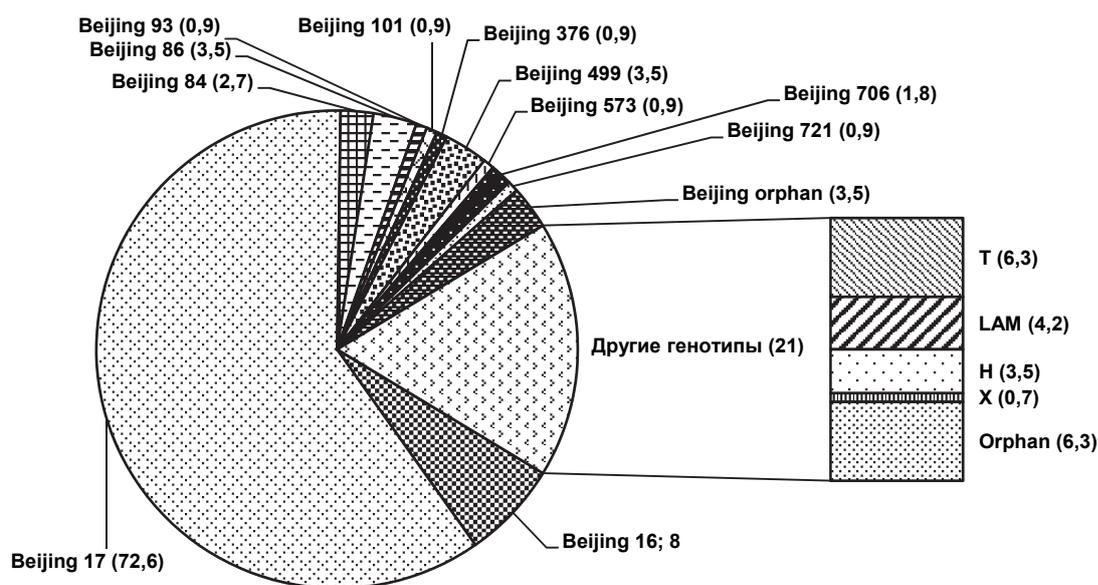


Рис. 1. Структура генотипов штаммов МБТ, выделенных от больных ТБ, проживающих в приграничных и центральных аймаках Монголии (%): в подписи категории указаны название генотипа, MIT (международный номер MIRU-VNTR профиля в базе данных SITVIT) и процентное количество штаммов выборки.

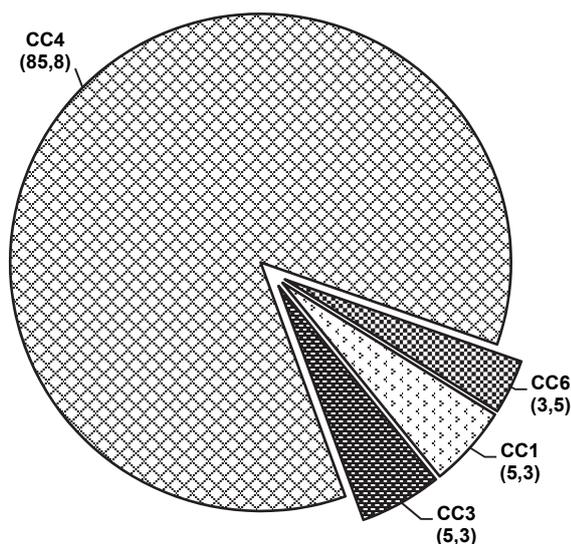


Рис. 2. Структура клональных комплексов (CC) генотипа Beijing исследуемой популяции МБТ (%): в подписи категории указаны название клонального комплекса и процентное количество штаммов выборки.

По результатам теста на лекарственную устойчивость выявлено доминирование МЛУ-штаммов (31 / 72 – 43,1 %) и штаммов, сохраняющих антибиоточувствительность (29 / 72 – 40,3 %), моно- и полирезистентные штаммы обнаружены в 9,7 % (7 / 72) и 6,9 % (5 / 72) случаев соответственно.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования расширяют представления о филогеографии ТБ в Северной Азии и понимание исторического происхождения доминирующих клонов МБТ на изучаемой территории. По всей видимости, в Монголии спектр генотипов МБТ в XX в. не претерпел значительных изменений, поскольку, несмотря на географическую близость регионов, распространение клонального комплекса CC1 при полном отсутствии клонального комплекса CC2, представляющего угрозу пандемии для России, происходило в этом Азиатском регионе иначе.

Возможно, исходным источником монгольских штаммов генотипа Beijing могли быть регионы КНР, в первую очередь Внутренняя Монголия, поэтому для выяснения их географического происхождения целесообразно исследовать спектр генотипов МБТ, циркулирующих на данной территории. Проведенные ранее исследования [8] указывают на возможность решения вопроса о том, происходит ли приток новых штаммов из-за рубежа, путём сравнения спектра генотипов у больных ТБ в контрастных по возрасту группах. Подобное исследование в Монголии могло бы отразить, насколько стабилен был спектр генотипов МБТ в монгольской популяции в последние 30–50 лет.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 15-04-00632 А).

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Баранова М.А., Тейхриб Л.В., Бадлеева М.В., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Савилов Е.Д. Генотипы

M. tuberculosis у больных основных этнических групп в Восточной Сибири (Республика Бурятия, Иркутская область и Забайкальский край) // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 79–82.

Baranova MA, Teykhril LV, Badleeva MV, Zhdanova SN, Ogarkov OB, Savilov ED (2015). Genotype variation of *M. tuberculosis* in patients of different ethnic origin in the Eastern Siberia (Buryatia, Irkutsk Region and Zabaikalsky Krai) [Genotipy *M. tuberculosis* u bol'nykh osnovnykh etnicheskikh grupp v Vostochnoy Sibiri (Respublika Buryatiya, Irkutskaya oblast' i Zabaykal'skiy kraj)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, (4), 79-82.

2. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А., Лац А.А., Синьков В.В., Унтанова Л.С., Алексеева Г.И., Савилов Е.Д. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 194–197.

Zhdanova SN, Ogarkov OB, Stepanenko LA, Lats AA, Sinkov VV, Untanova LS, Alekseeva GI, Savilov ED (2011). Deletion analysis by RD105 for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype [Primenenie deletsionnogo analiza po RD105 dlya vyyavleniya genotipa Pekin *Mycobacterium tuberculosis*]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*, (2), 194-197.

3. Мархаев А.Г., Молонов А.Д., Убеева И.П., Бадлеева М.В., Ширапова М.С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в районах приграничных с неблагополучными по туберкулёзу странами // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2 (66). – С. 271–273.

Markhaev AG, Molonov AD, Ubeeva IP, Badleeva MV, Shirapova MS (2009). Epidemiological situation on tuberculosis in the regions bordering the countries with high burden on tuberculosis [Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v rayonakh prigranichnykh s neblagopoluchnymi po tuberkulezu stranami]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*, (2), 271-273.

4. Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, Blum M, Rüscher-Gerdes S, Mokrousov I, Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopiec E, Ballif M, Barletta F, Beck HP, Barry CE 3rd, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao WW, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Shamputa IS, Shen A, Sng LH, Stakenas P, Toit K, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S, Wirth T (2015). Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nature genetics*, 47 (3), 242-249.

5. Mokrousov I (2013). Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.*, (26), 342-360.

6. Smit PW, Haanperä M, Rantala P, Couvin D, Lyytikäinen O, Rastogi N, Ruutu P, Soini H (2014). Genotypic characterization and historical perspective of *Mycobacterium tuberculosis* among older and younger Finns, 2008-2011. *Clin. Microbiol. Infect.*, 20 (11), 1134-1139.

7. WHO (2015). Country Cooperation Strategy for Mongolia, 46.

8. WHO (2015). Global Tuberculosis Report, 192.

Сведения об авторах
Information about the authors

Орлова Елизавета Андреевна – студентка биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», лаборант отдела эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-25; e-mail: tetraheadral@gmail.com)

Orlova Elizaveta Andreevna – Student of the Faculty of Biology and Soil Studies of Irkutsk State University, Laboratory Assistant of the Department of Epidemiology and Microbiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: +7 (3952) 33-34-25; e-mail: tetraheadral@gmail.com)

Жданова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: svetnii@mail.ru)

Zhdanova Svetlana Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Department of Epidemiology and Microbiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: svetnii@mail.ru)

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: obogarkov@yandex.ru)

Ogarkov Oleg Borisovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Microbiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: obogarkov@yandex.ru)

Бадлеева Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; тел.: 8 (3012) 44-23-95; e-mail: mbadleeva@mail.ru)

Badleeva Marina Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Buryat State University (670000, Ulan-Ude, Smolin str., 24a; tel.: +7 (3012) 44-23-95; e-mail: mbadleeva@mail.ru)