

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В СИСТЕМЕ ГЕНОМНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

**Синьков В.В.,
Огарков О.Б.,
Жданова С.Н.,
Савилов Е.Д.**

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Синьков Вячеслав
Владимирович,**
e-mail: vsinkov@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Распространение лекарственно-устойчивого туберкулёза требует внедрения новых аналитических подходов для оценки эпидемиологических рисков на основе данных полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS).

Цель. Разработать интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО), учитывающий территориальные особенности распространения, а также биологические и генетические характеристики возбудителя, влияющие на формирование лекарственной устойчивости штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ).

Материалы и методы. В исследование включены 5538 геномов МБТ, охватывающих широкий спектр генотипов с территорий стран постсоветского пространства. Для каждого штамма рассчитывались мутационная нагрузка по генам устойчивости и частота распространения генотипа в популяции. Были применены методы логарифмической трансформации, нормализации и агрегирования показателей в единый интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО). Прогностическая значимость индекса оценивалась с помощью ROC кривой.

Результаты. В настоящем исследовании представлен интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО), одновременно учитывающий распространённость генотипов МБТ в человеческой популяции и уровень мутационной нагрузки в генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам.

Применение ROC подтвердило высокую прогностическую значимость ИИЭО ($AUC = 0,867$), а также устойчивость метода при анализе неоднородных популяционных данных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют практическую применимость ИИЭО для ранней идентификации штаммов с высоким риском распространения в рамках геномного эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, геномный эпидемиологический надзор, риск-ориентированный эпидемиологический надзор, множественная лекарственная устойчивость, интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭО)

Статья поступила: 07.08.2025
Статья принята: 02.09.2025
Статья опубликована: 24.09.2025

Для цитирования: Синьков В.В., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Савилов Е.Д. Интегральная оценка эпидемиологической опасности генетических линий *Mycobacterium tuberculosis* в системе геномного эпидемиологического надзора. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 244-254. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.24

INTEGRAL ASSESSMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL RISK OF GENETIC LINEAGES OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* WITHIN THE GENOMIC EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE SYSTEM

**Sinkov V.V.,
Ogarkov O.B.,
Zhdanova S.N.,
Savilov E.D.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiriazeva str., 16, Irkutsk,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viacheslav V. Sinkov,
e-mail: vsinkov@yandex.ru

RESUME

Introduction. The spread of drug-resistant tuberculosis necessitates the implementation of novel analytical approaches for assessing epidemiological risks using whole-genome sequencing (WGS) data.

Objective. To develop an Integrated Epidemiological Risk Index (IERI) that accounts for regional patterns of strain distribution as well as biological and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) associated with the development of drug resistance.

Materials and Methods. The study included 5538 MTB genomes representing a wide range of genotypes from countries of the post-Soviet region. For each strain, the mutational burden in resistance-associated genes and the relative frequency of the genotype in the population were calculated. Logarithmic transformation, normalization, and aggregation methods were applied to construct a unified Integrated Epidemiological Risk Index (IERI). The predictive value of the index was evaluated using ROC analysis.

Results. This study presents an Integrated Epidemiological Risk Index (IERI) that simultaneously incorporates the population prevalence of MTB genotypes and their mutational burden in genes associated with resistance to anti-tuberculosis drugs. ROC analysis confirmed the high predictive value of the IERI (AUC = 0.867) and the robustness of the method when applied to heterogeneous population datasets.

Conclusion. The findings demonstrate the practical utility of the IERI for early identification of high-risk strains in the context of genomic epidemiological surveillance.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, genomic epidemiological surveillance, risk-based epidemiological surveillance, multidrug resistance. Integrated Epidemiological Risk Index (IERI)

Received: 07.08.2025
Accepted: 02.09.2025
Published: 24.09.2025

For citation: Sinkov V.V., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Savilov E.D. Integral Assessment of the Epidemiological Risk of Genetic Lineages of *Mycobacterium tuberculosis* within the Genomic Epidemiological Surveillance System. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(4): 244-254. doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.24

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз (ТБ) остается одной из ключевых угроз общественному здравоохранению, став в 2023 году ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, обогнав COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году зарегистрировано 8,2 миллиона новых случаев ТБ, что стало самым высоким показателем с начала глобального мониторинга с 1995 года, а общее число заболевших оценивается в 10,8 миллиона. Смертность от ТБ составила 1,25 миллиона случаев, включая 161 000 человек с ВИЧ, что по-прежнему делает его одной из важнейших глобальных проблем здравоохранения, особенно в условиях роста лекарственной устойчивости и недофинансирования противотуберкулёзных программ [1].

В Российской Федерации, несмотря на снижение заболеваемости туберкулёзом до 31,1 случая на 100 000 населения в 2022 году, доля штаммов с лекарственной устойчивостью остается высокой и достигает 70 %, что требует повышенного внимания со стороны системы здравоохранения [2].

Современные достижения в области секвенирования нового поколения (NGS) создали условия для ускоренного развития национальных систем геномного эпидемиологического надзора, значительно расширив их потенциал в рамках мониторинга и противодействия эпидемическим угрозам [3].

В 2022 году под эгидой ВОЗ была представлена Глобальная стратегия геномного эпидемиологического надзора за возбудителями болезней с пандемическим и эпидемическим потенциалом, нацеленная на укрепление и расширение его применения. Данная стратегия направлена на обеспечение качества, своевременности и адекватности мер, реализуемых на уровне местных и глобальных систем эпиднадзора [3]. Этот подход уже подтвердил свою эффективность во время пандемии SARS-CoV-2 как на глобальном уровне, так и в Российской Федерации [4, 5].

Реализация данной стратегии в Европе обеспечила платформу обмена генетическими данными о возбудителях, включая туберкулёз со штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и уже охватывает 26 стран [6, 7].

На сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует централизованная система молекулярного мониторинга штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Это ограничивает возможности наблюдения за пространственно-временными изменениями в популяции возбудителя и построения прогностических моделей распространения туберкулёза. В контексте глобального внедрения методологии геномного эпидемиологического надзора можно с обоснованным оптимизмом рассматривать перспективы развития аналогичных инициатив в России. Перспективы развития молекулярных методов эпидемиологического надзора за туберкулёзной инфекцией связаны с интеграцией эпидемиологических и клинических подходов, аналогично тем процессам, которые наблюдались в период пандемии COVID-19. Такой

междисциплинарный характер взаимодействия эпидемиологии с другими областями науки предполагает необходимость создания системы комплексного анализа молекулярных данных, включая полногеномное секвенирование (WGS), с целью оперативной трансляции полученных знаний в практику эпидемиологического надзора и клинического здравоохранения [8].

Следует отметить, что в настоящее время геномный эпидемиологический надзор эффективно интегрируется во все уровни системы эпидемиологического контроля: информационный, диагностический и управленческий [9, 10]. Однако, на наш взгляд, ключевую роль в этом процессе играет именно информационная подсистема, в рамках которой осуществляется сбор, учёт и систематизация данных о текущем состоянии и динамике эпидемического процесса, а также его детерминантах — биологических, социальных и природных факторах [5]. Что, в свою очередь, подчёркивает значение геномного надзора как инструмента предэпидемической диагностики в рамках риск-ориентированного эпидемиологического подхода [10].

Поэтому, на наш взгляд, особую значимость приобретает чёткое разграничение ключевых понятий, используемых при анализе эпидемиологических угроз: эпидемиологический риск, фактор эпидемиологического риска и эпидемиологическая опасность.

Под фактором эпидемиологического риска понимаются характеристики популяции или внешние воздействия, способствующие увеличению вероятности неблагоприятных изменений в уровне заболеваемости [11].

Эпидемиологический риск, в свою очередь, определяется как вероятность реализации такого влияния в конкретных пространственно-временных рамках, обусловленного действием внутренних и/или внешних факторов [12].

Эпидемиологическая опасность, в свою очередь, трактуется как непосредственный источник риска, например, возбудитель, обладающий определёнными биологическими свойствами, такими как патогенность, вирулентность и трансмиссивность [10].

В этом контексте геномный надзор за МБТ, по нашему мнению, в первую очередь должен быть ориентирован на оценку эпидемиологической опасности возбудителя и его роли в формировании популяционных рисков. Такой подход позволяет не только глубоко изучать биологически значимые свойства патогена, но и трансформировать полученные данные в эпидемиологически значимые показатели, применимые к конкретным пространственно-временным условиям.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ

Разработка интегрального индекса эпидемиологической опасности (ИИЭО), учитывающего как территориальные особенности распространения, так и генетические характеристики возбудителя, влияющие на формирование лекарственной устойчивости штаммов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 5538 геномных последовательностей МБТ, полученных из архива коротких прочтений (SRA, NCBI, США) и охватывающих широкий спектр биопроектов (например, PRJEB14806, PRJEB14942, PRJEB2138, PRJNA1074785 и др.) образцов с территорий стран бывшего Советского Союза: Российской Федерации, Республики Беларусь, Казахстана, Грузии, Украины и Эстонии. К анализу привлекались образцы, для которых в сопроводительных метаданных была указана дата выделения культуры.

На этапе предварительной обработки данных были удалены короткие и низкокачественные прочтения (с качественным порогом $Q < 20$), а также технические последовательности с помощью программы Cutadapt [13]. Отфильтрованные прочтения выравнивались на референсный геном *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (NC_000962.3) с использованием алгоритма Burrows – Wheeler Aligner (BWA) [14], после чего выполнялись сортировка, индексация и первичная обработка файлов при помощи утилит Samtools [15]. Генотипирование осуществлялось на основе международной схемы баркодирования *Mycobacterium tuberculosis* [16].

Анализ лекарственной устойчивости проводился *in silico* на основе идентификации мутаций в 46 генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. В анализ включались только клинически значимые мутации, соответствующие рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [17]. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) определялась как одновременное наличие мутаций категории Resistant в генах *rpoB* (резистентность к рифампицину) и *katG* или *inhA* (резистентность к изониазиду).

Терминология МЛУ [18] в настоящем исследовании относилась исключительно к прогнозируемой на основе геномных данных устойчивости и не подтверждалась фенотипически.

Ассоциации между генотипами и МЛУ оценивались с помощью обобщенных линейных моделей с биномиальным распределением и логит-связью. Рассчитывались отношения шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительные интервалы, с последующей коррекцией p -значений методом Бенджамини – Хохберга. Для непрерывных переменных (например, количества мутаций) применялись оценки средних значений с доверительными интервалами, построенными на основе t -распределения для оценки нормальности распределения.

Для оценки эпидемиологической опасности каждого генотипа мы использовали два ключевых показателя:

Среднее число мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, вычисленное по всем штаммам, принадлежащим данному генотипу и распространенность генотипа в общей выборке.

Среднее число мутаций вычислялось по формуле:

$$M_g = \frac{1}{N_g} \sum m_i [1]$$

где m_i — число мутаций у i -го штамма генотипа g , а N_g — количество штаммов генотипа g .

Распространенность генотипа определялась по формуле:

$$P_g = \frac{N_g}{N} [2]$$

где N — общее число штаммов в выборке.

Базовый риск определялся как произведение двух показателей: средней мутационной нагрузки на один штамм и распространенности генотипа. Это означает, что генотип, сочетающий высокое среднее число устойчивых мутаций и широкое территориальное распространение, обладает большей эпидемиологической опасностью.

Такой подход позволяет одновременно учитывать потенциальную клиническую значимость (через мутационную нагрузку) и эпидемиологическое воздействие на человеческую популяцию (через распространенность), обеспечивая более комплексную оценку риска.

Базовый риск вычислялся по формуле:

$$R_g^{Raw} = P_g \times m_g [3]$$

Пример:

Если у генотипа А в среднем на каждый штамм приходится 8 мутаций, и он составляет 10 % всех случаев, то его базовый риск = $8 \times 0.10 = 0.8$

У генотипа В — только 2 мутации, но он встречается в 40 % случаев: базовый риск = $2 \times 0.40 = 0.8$

Таким образом, оба генотипа получают одинаковую оценку исходного риска, но за счёт разных факторов: один более «агрессивен» по мутациям, другой — по распространенности.

Такой расчёт даёт базовую (raw) оценку, но она может быть чувствительна к выбросам. Чтобы уменьшить влияние крайних значений и сделать значения более сопоставимыми, мы применили логарифмическую трансформацию (с добавлением единицы, чтобы избежать логарифма от нуля). Это позволило «сжать» диапазон значений и уменьшить дисперсию.

Логарифмирование выполняли по формуле:

$$R_g^{log} = \ln(1 + R_g^{Raw}) [4]$$

После логарифмического преобразования значения риска подвергались нормализации с масштабированием в диапазон от 0.5 до 2.0. Данный диапазон был выбран для обеспечения положительных весов (минимум 0.5, был применен для исключения генотипов с экстремально низкими весами) с умеренным усилением генотипов с высоким риском (максимум

2.0, что соответствует 4-кратному увеличению вклада по сравнению с минимумом). Такой подход делает индекс интерпретируемым и позволяет сравнивать генотипы между собой на относительной шкале.

Нормализованный интегральный индекс эпидемиологической опасности (ИИЭИ, ERI — Epidemiological Risk Index) для каждого генотипа рассчитывался по следующей формуле:

$$ERI_g = 0.5 + 1.5 \times \frac{R_g^{log} - \min_k(R_k^{log})}{\max_k(R_k^{log}) - \min_k(R_k^{log})} \quad [5]$$

где $\min_k(R_k^{log})$ и $\max_k(R_k^{log})$ — минимальное и максимальное значения логарифмированного риска по всем генотипам.

Региональные значения риска рассчитывались аналогично, но с учётом распределения генотипов по регионам и соответствующего среднего числа мутаций.

Корреляции между основными показателями оценивались с помощью коэффициента Спирмена с коррекцией p -значений методом Бенджамина – Хохберга (уровень значимости $p < 0,01$).

Предсказательная значимость ИИЭО оценивалась с использованием ROC, с расчётом AUC и доверительных интервалов. Для оценки эффективности модели был использован пороговый критерий эпидемичности, выраженный в превышении 75-й перцентиля по региональному распределению любого из двух показателей: среднее число мутаций или распространенность. Метрики AUC оценивались методом DeLong, обеспечивающим асимптотические доверительные интервалы (95% CI), устойчивые при малых выборках. Для оценки обобщающей способности модели применялась трёхкратная стратифицированная кросс-валидация (пакет *caret*), при которой индекс опасности пересчитывался на обучающей подвыборке и проверялся на валидационной, после чего значения AUC усреднялись по всем подвыборкам.

Для оценки устойчивости индекса опасности проведён анализ чувствительности, включавший вариации трансформаций (*identity*, *log1p*, *Box-Cox*). Во всех сценариях значения AUC оставались стабильными (0.81; 95% CI: 0.55–1, метод DeLong), а ранжирование генотипов по индексу опасности показало существенное совпадение с базовой моделью (ρ Спирмена > 0.99), что подтверждает устойчивость предложенного подхода к вариациям параметров.

Необходимо отметить, что оценка AUC потенциально подвержена влиянию циклической зависимости, обусловленной использованием одних и тех же переменных. Тем не менее, в условиях отсутствия стандартизованных методов оценки эпидемичности генетических семейств *M. tuberculosis*, основанных на геномных данных, представленный подход можно рассматривать как первый шаг к интеграции молекулярных данных в систему риск-ориентированного эпидемиологического надзора.

В работе были использованы следующие пакеты программ для среды программирования R: *tidyverse*,

ggplot2, *ggtext*, *ggrepel*, *scales*, *viridis*, *pROC*, *ggstatsplot*, *deSolve*, *tidyr*, *gridExtra*, *dplyr*, *stats*, *broom*, *FSA*, *reshape2*, *patchwork*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс формирования множественной лекарственной устойчивости представляет собой сложный эволюционный механизм, включающий как мутации, обеспечивающие резистентность, так и компенсаторные изменения, снижающие фитнес-издержки. Кроме того, повышенная мутационная активность в ряде геномных локусов (мутаторный фенотип) способствует ускоренному накоплению мутаций и развитию множественной лекарственной устойчивости [19].

В данной работе проведен сравнительный анализ мутационной изменчивости между различными филогенетическими линиями МБТ с целью изучения эволюционной вариабельности генома как инструмента оценки эпидемической опасности генотипов в рамках стратегии геномного эпидемиологического надзора.

Анализ распределения числа мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью выявил статистически значимую тенденцию (коэффициент Спирмена, $p < 0.001$) к снижению мутационной нагрузки от L2 к L4 семейству (рис. 1).

Однако для семейства L2 была установлена слабая положительная корреляция между частотой мутаций на геном и наличием множественной лекарственной устойчивости ($r = 0,025$; $p = 0,135$). Поскольку данная связь не достигла статистической значимости, основания для утверждения о наличии достоверной корреляционной зависимости между мутационной нагрузкой и статусом лекарственной устойчивости у штаммов этой линии отсутствуют.

В то время как для семейства L4 была выявлена умеренная, положительная и статистически значимая корреляционная связь между частотой мутаций на геном и наличием множественной лекарственной устойчивости ($r = 0,418$; $p < 0,001$). Это указывает на существенную взаимосвязь между уровнем мутационной нагрузки и устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам в пределах данной генетической линии. Несмотря на сходство средних значений частоты мутаций на геном между различными генетическими семействами, данный показатель не может рассматриваться как универсальный индикатор эпидемиологической значимости, поскольку между семействами наблюдаются значительные различия в распределении этого параметра.

Для оценки предсказательной способности ИИЭО был проведен его сравнительный анализ с другими соответствующими критериями, такими как распространенность генотипа, среднее число мутаций и общее число мутаций на геном. Установлено, что ИИЭО обладает наибольшей дискриминирующей способностью (AUC = 0,867), превосходя распространенность (AUC = 0,821), среднее число мутаций (AUC = 0,826) и общее число мутаций на геном (AUC = 0,763),

что подтверждает его высокую информативность при идентификации эпидемиологически значимых генотипов МБТ (рис. 2).

На основе проанализированного массива данных был выполнен расчёт ИИЭО генотипов по предложенной формуле с целью идентификации вариантов, представляющих наибольшую угрозу с точки зрения риска распространения. Максимальные значения индекса (ИИЭО = 2,00 и ИИЭО = 1,93) были получены для генотипов L2.2.M4.5 (B0/W148) и L2.2.M4.9.1 (CAO) соответственно. Эти подварианты имеют высокую эпидемиологическую значимость для стран постсоветского пространства, что обусловлено их широкой распространённостью (15,93 % и 16,83 %), чрезвычайно высоким уровнем мультирезистентности (96,6 % и 90,77 %) и выраженной мутационной нагрузкой (табл.).

Проведенный кластерный анализ показал, что ИИЭО целесообразно разделить на три относительно разнородных группы: низкую (0,50–0,62), среднюю (0,62–1,26) и высокую (1,26–2,00). Региональное распределение генотипов, отнесенных к этим категориям, демонстрирует различия в уровне риска, ассоциированного с одними и теми же генетическими вариантами в разных географических зонах (Рис. 3). Это указывает на вариативность эпидемиологической значимости одного и того же генотипа в зависимости от регионального распределения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании был разработан и применён метод оценки эпидемиологической опасности

генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на основе интегрального показателя — ИИЭО (интегральный индекс эпидемиологической опасности), учитывающего как распространённость генотипа в человеческой популяции на конкретной территории, так и его среднюю мутационную активность в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью.

Такой подход, по нашему мнению, обеспечивает адекватное представление крупных и неоднородных популяционных данных в рамках геномного эпидемиологического надзора за туберкулёзом. Кроме того, предложенное решение снижает чувствительность метода к пропущенным данным, возникающим в результате технических ограничений секвенирования. Поскольку анализ точечных мутаций подвержен искажениям, обусловленным неполным покрытием целевых локусов, ошибками выравнивания и особенностями амплификации, интеграция информации по множеству локусов позволяет сгладить эти эффекты за счёт статистического усреднения, при котором случайные артефакты отдельных позиций взаимно компенсируются.

Кроме этого, в отличие от методов, основанных на определении точечных мутаций, агрегированная переменная не подвержена проблемам разреженности и позволяет применять более устойчивые методы многомерной статистики, включая логистическую регрессию и ROC-анализ.

Следует отметить, что с биологической точки зрения использование суммарной мутационной нагрузки является обоснованным, поскольку формирование лекарственной устойчивости МБТ имеет полигенный характер и обусловлено совокупным действием мутаций

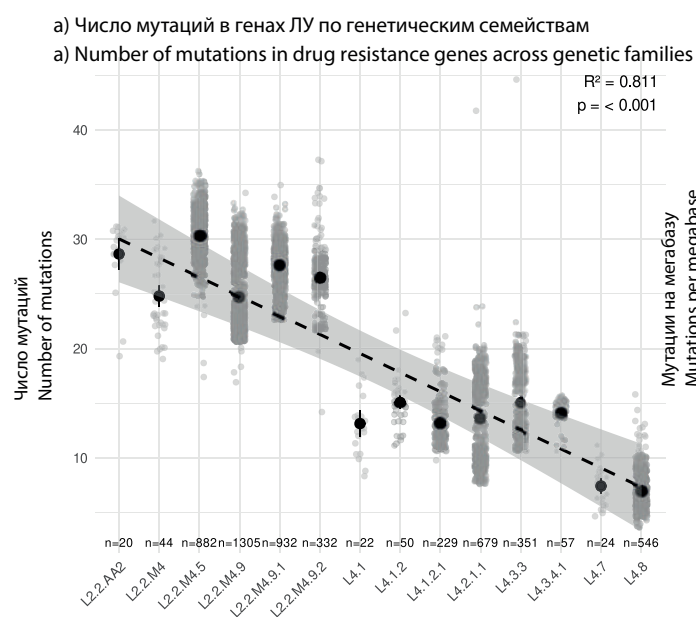


РИС. 1.
Число мутаций и частота мутаций в генах лекарственной устойчивости по генетическим семействам

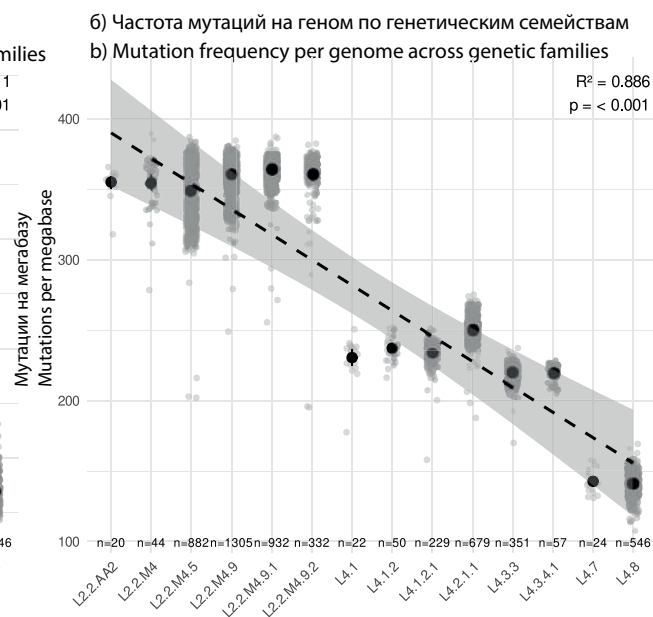


FIG. 1.
Comparison of mutation number and frequency in drug resistance genes across genetic families

ROC-анализ оценки индекса эпидемиологической опасности
Сравнение метрик для предсказания эпидемических генотипов

ROC analysis for assessing the epidemiological risk index
Comparison of metrics for predicting epidemic genotypes

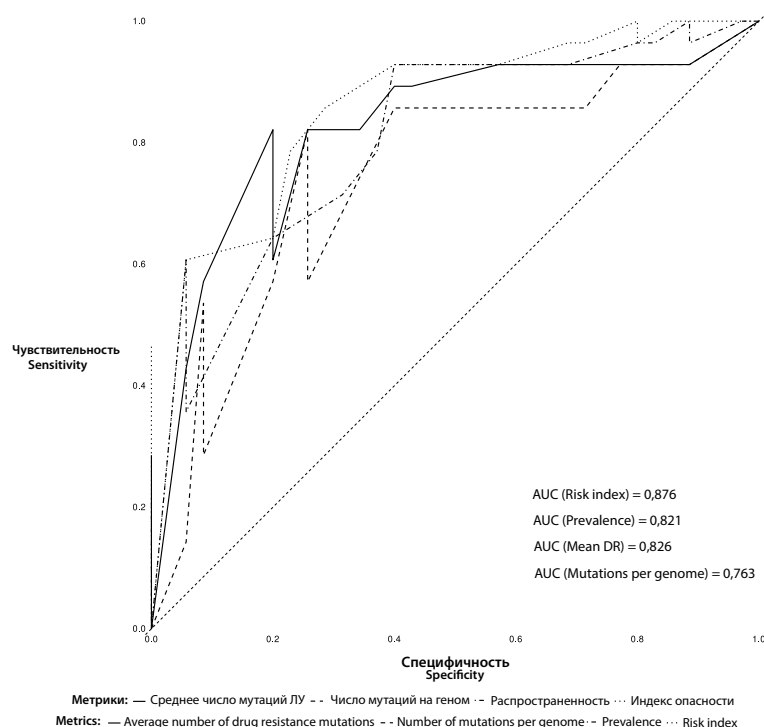


РИС. 2.

Сравнительный ROC-анализ метрик для прогнозирования эпидемиологической опасности генотипов

FIG. 2.

Comparative ROC analysis of metrics for predicting epidemiological risk of genotypes

в различных функциональных генах — как в основных мишенях антибиотиков, так и в компенсаторных генах. Таким образом, агрегированный показатель мутационной активности представляет собой реалистичный и воспроизводимый индикатор эпидемиологической опасности генетического семейства.

Методика расчёта индекса использует логарифмическое преобразование произведения распространённости и мутационной активности (базового риска) с последующей нормализацией по шкале от 0,5 до 2,0, что обеспечивает масштабирование значений с ранжированием по уровню эпидемиологической угрозы. Пороговая классификация, основанная на превышении третьего квартиля по мутационной нагрузке или распространённости, позволяет выделить эпидемиологически значимые генотипы, требующие приоритетного внимания.

Предложенный индекс опасности продемонстрировал наивысшую количественную предсказательную способность по сравнению с ключевыми эпидемиологическими показателями, такими как распространённость, среднее число мутаций в генах лекарственной устойчивости и общая частота мутаций на геном, что подтверждает его высокую эффективность для оценки эпидемиологического риска генотипов МБТ.

Кроме того, индекс учитывает как внутри-, так и межрегиональную циркуляцию штаммов, отражая географическую гетерогенность распространения генотипов

и обеспечивая адаптацию оценки риска к локальному эпидемиологическому контексту. Это, в свою очередь, открывает возможности для построения региональных карт риска, идентификации очагов циркуляции устойчивых штаммов и оценки эффективности мер контроля. В перспективе применение индекса может быть расширено за счёт интеграции транскриптомных и протеомных профилей, что позволит использовать его в прогностических моделях.

Преобладание генотипа L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) в Грузии и России, где индекс достигает максимальных значений (1,5–2,0), указывает на наличие общих исторических путей распространения. Аналогичная картина наблюдается на Украине, где высокие показатели индекса (1,5–2,0) характерны для L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.9.1 (CAO), что также соответствует данным из Казахстана.

Линия L4 (Euro-American), представленная генотипами L4.2.1.1 (Ural) и L4.3.3 (LAM), характеризуется более умеренными значениями, при этом распределение этих генотипов варьирует между регионами. В Беларуси генотип L4.3.3 (LAM) занимает заметное место наряду с L2.2.M4.5 (B0/W148), что отличает эту страну от других регионов, где данный вариант менее распространен (например, в Молдове) [20]. В Молдове, помимо доминирующих генотипов L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.5 (B0/W148), также отмечается высокая активность генотипа L4.2.1.1 (Ural), что подтверждается

результатами предыдущих исследований [21]. В Казахстане и Украине значения индекса для L4.2.1.1 (Ural) и других генотипов линии L4 сопоставимы, указывая на сходный эпидемиологический профиль, однако точные данные требуют дальнейшего уточнения.

В России, наряду с основными генетическими семействами, преобладает генотип L2.2.M4.9.2 (Clade A), чей вклад в эпидемиологические процессы и причины такого широкого распространения требуют дальнейшего углубленного изучения.

Несмотря на общее историческое наследие, способствовавшее широкому распространению ведущих эпидемических семейств, таких как L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.5 (B0/W148), в отдельных регионах наблюдается уникальное преобладание отдельных генетических семейств, например L4.3.3 в Беларуси и L4.2.1.1 в Молдове.

Полученные данные, с одной стороны, отражают историко-географическую связанность через преобладание ведущих эпидемических семейств, а с другой

— указывают на существование скрытых, недостаточно изученных механизмов, влияющих на формирование региональных особенностей циркуляции МБТ. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к изучению эпидемиологии туберкулёза в человеческой популяции, включающего не только молекулярно-эпидемиологический анализ, но и учёт исторических, демографических и социальных факторов, определяющих структуру генетического разнообразия в пределах единого географического пространства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты расчёта интегрального индекса эпидемиологической опасности (ИИЭО) выявили значительные различия в распределении генетических семейств МБТ на постсоветском пространстве. Ключевыми семействами, ассоциированными с повышенными эпидемиологическими рисками, оказались

ТАБЛИЦА

ПОКАЗАТЕЛИ ИНДЕКСА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ СРЕДИ ОСНОВНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СЕМЕЙСТВ МБТ

TABLE

INDICATORS OF THE TUBERCULOSIS RISK INDEX AMONG MAJOR LINEAGES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Генотип	Общее число штаммов	Распространенность (%)	Доля МЛУ (%)	Средняя плотность мутаций в генах ЛУ	Число мутаций на геном	Базовый риск	Лог. риск	ИИИЭО
L2.2.AA2	20	0,36	85	28,7	355,05	0,08	0,08	0,57
L2.2.M1.4	19	0,34	0	20,4	354,3	0	0	0,5
L2.2.M4	44	0,79	50	24,8	354,6	0,1	0,09	0,58
L2.2.M4.5	882	15,93	96,6	30,4	348,92	4,67	1,73	2
L2.2.M4.9	1305	23,56	34,56	24,8	360,5	2,02	1,11	1,46
L2.2.M4.9.1	932	16,83	90,77	27,7	364,24	4,22	1,65	1,93
L2.2.M4.9.2	332	5,99	88,25	26,5	360,88	1,4	0,88	1,26
L4.1	22	0,4	13,64	13,1	230,5	0,01	0,01	0,51
L4.1.2	50	0,9	0	15,1	237,14	0	0	0,5
L4.1.2.1	229	4,14	8,3	13,2	233,76	0,05	0,05	0,54
L4.2.1.1	679	12,26	54,2	13,6	250,24	0,9	0,64	1,06
L4.3.3	351	6,34	42,74	15,1	220,16	0,41	0,34	0,8
L4.3.4.1	57	1,03	0	14,2	219,54	0	0	0,5
L4.3.4.2	9	0,16	33,33	14,1	212,7	0,01	0,01	0,51
L4.4.1.1	18	0,33	44,44	12,7	203,96	0,02	0,02	0,51
L4.5	19	0,34	0	13,4	208,63	0	0	0,5
L4.7	24	0,43	0	7,4	142,67	0	0	0,5
L4.8	546	9,86	0,73	7	141,29	0,01	0,01	0,5

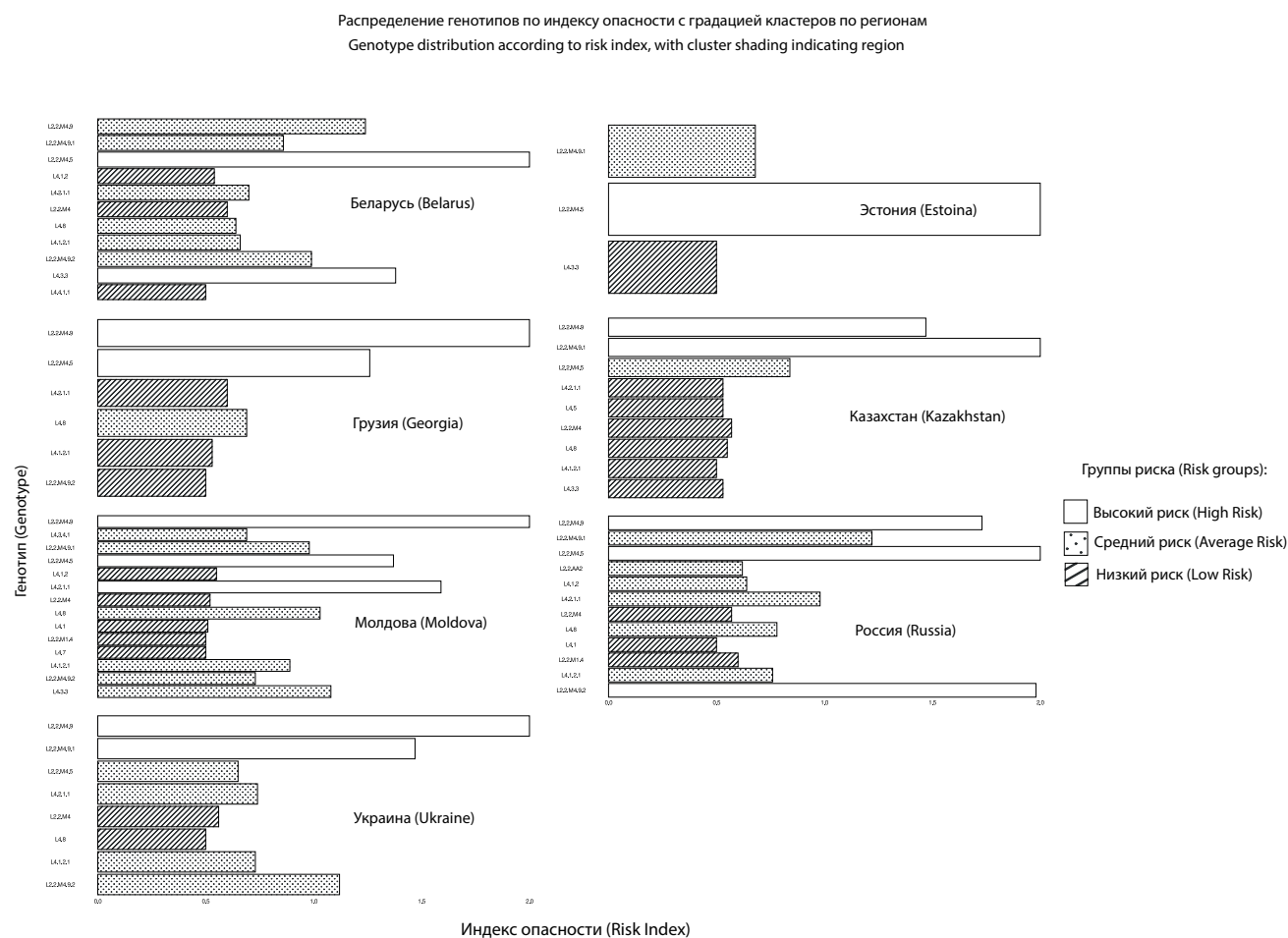


РИС. 3.

Распределение генетических семейств МБТ по индексу эпидемиологической опасности в странах постсоветского пространства

FIG. 3.

Distribution of *Mycobacterium tuberculosis* lineages by epidemiological risk index across Post-Soviet Countries

варианты азиатской линии L2 (Beijing): L2.2.M4.5 (B0/W148), L2.2.M4.9.1 (CAO), L2.2.M4.9 (Central Asian/Russian) и L2.2.M4.9.2 (Clade A). При этом значения ИИЭО для этих семейств варьируют между странами, что свидетельствует о значительном влиянии региональных факторов на эпидемиологические проявления туберкулезной инфекции.

Агрегированная оценка мутационной нагрузки в сочетании с популяционной распространённостью, реализованная в форме ИИЭО, продемонстрировала высокую информативность и воспроизводимость при анализе крупных и гетерогенных выборок. Полученные результаты подчёркивают практическую значимость индекса для систем геномного эпидемиологического надзора и обосновывают целесообразность его применения в региональных и национальных программах мониторинга лекарственно-устойчивого туберкулёза, а также при разработке стратегий по контролю его распространения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственной темы №121022500179-0 «Молекулярные, организменные и популяционные закономерности формирования эпидемического процесса антропонозных и трансмиссивных инфекций на территории Северной Азии и сопредельных территориях».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Александрова Г.А. и др. Здравоохранение в России. Москва: Росстат; 2023. [Aleksandrova GA, et al. Healthcare in Russia. Moscow: Rosstat; 2023. (In Russ.).]
3. Carter L, Yu MA, Sacks JA, Barnadas C, Pereyaslov D, Cognat S, Briand S, et al. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential 2022–2032. *Bull World Health Organ.* 2022; 100(4): 239–239A. doi: 10.2471/BLT.22.288220
4. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages

to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5(11): 1403-1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5

5. Акимкин В.Г. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024; 101(2): 163-172. [Akimkin VG, et al. Strategy of genomic epidemiological surveillance: Problems and prospects. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2024; 101(2): 163-172. (In Russ.).] doi: 10.36233/0372-9311-435

6. Andrés M, et al. Molecular and genomic typing for tuberculosis surveillance: A survey study in 26 European countries. *PLOS ONE.* 2019; 14(3): e0210080. doi: 10.1371/journal.pone.0210080

7. Struelens MJ, Brisse S. From molecular to genomic epidemiology: Transforming surveillance and control of infectious diseases. *Euro Surveill.* 2013; 18(4): 20386. doi: 10.2807/ese.18.04.20386-en

8. Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Жданова С.Н. Эпидемиологический надзор за туберкулезом: от молекулярных методов к геномным исследованиям. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023; 22(6): 155-161. [Ogarkov OB, Savilov ED, Zhdanova SN. Epidemiological surveillance of tuberculosis: From molecular methods to genomic studies. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023; 22(6): 155-161. (In Russ.).] doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-155-161

9. Котов И.А. и др. Геномный надзор за SARS-CoV-2 в Российской Федерации: возможности платформы VGARus. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2024; 101(4): 435-447. [Kotov IA, et al. Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in the Russian Federation: Capabilities of the VGARus platform. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2024; 101(4): 435-447. (In Russ.).] doi: 10.36233/0372-9311-469

10. Симонова Е.Г., Сергеев В.И. Предэпидемиологическая диагностика в системе риск-ориентированного эпидемиологического надзора над инфекционными болезнями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018; 17(5): 31-37. [Simonova EG, Sergeev VI. Pre-epidemic diagnostics in the system of risk-oriented epidemiological surveillance of infectious diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(5): 31-37. (In Russ.).] doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-31-37

11. Савилов Е.Д. и др. Риск — базовая концепция эпидемиологии. *Вестник Российской академии меди-*

цинских наук. 2019; 74(1): 54-60. [Savilov ED, et al. Risk as a basic concept of epidemiology. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019; 74(1): 54-60. (In Russ.).] doi: 10.15690/vramn1027

12. Shugaeva SN, Savilov ED. Risk in epidemiology: Terminology, main definitions and systematization of concepts. *Epidemiol Vaccine Prev.* 2017; 16(6): 73-78. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-73-78

13. Martin M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. *EMBnet J.* 2011; 17(1): 10-12. doi: 10.14806/ej.17.1.200

14. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2010; 26(5): 589-595. doi: 10.1093/bioinformatics/btp698

15. Danecsek P, Bonfield JK, Liddle J, Marshall J, et al. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience.* 2021; 10(2): giab008. doi: 10.1093/gigascience/giab008

16. Shitikov E, Bespiatykh D. A revised SNP-based barcoding scheme for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *mSphere.* 2023; 8(4): e00169-23. doi: 10.1128/msphere.00169-23

17. Walker TM, et al. The 2021 WHO catalogue of complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe.* 2022; 3(4): e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00327-2

18. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4, Treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> [date of access: August 1, 2025].

19. Hlanze H, Mutshembe A, Reva ON. Universal lineage-independent markers of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microorganisms.* 2024; 12(7): 1340. doi: 10.3390/microorganisms12071340

20. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary markers. *J Bacteriol.* 2014; 196(10): 1833-1841. doi: 10.1128/JB.01485-13

21. Sinkov V, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics.* 2018; 19(1): 762. doi: 10.1186/s12864-018-5133-3

Сведения об авторах

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Information about the authors

Viacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of epidemiology and microbiology, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: obogarkov@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Evgeny D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher at the Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>