

МЕДИЦИНА

Научная статья
УДК 616-002.5
DOI: 10.18101/2306-1995-2025-4-3-14

МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЭТНИЧЕСКИМ РАЗНООБРАЗИЕМ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

© **Бадлеева Мария Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670042, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
mbadleeva@mail.ru

© **Кожевников Валерий Вениаминович**

доктор медицинских наук, главный врач,
Республиканский клинический противотуберкулёзный
диспансер имени Г. Д. Дугаровой
Россия, 670004, г. Улан-Удэ, ул. Батожабая, 10
rptd@govrb.ru

© **Гунтупова Анастасия Бабасановна**

врач-фтизиатр,
Республиканский клинический противотуберкулёзный
диспансер имени Г. Д. Дугаровой
Россия, 670004, г. Улан-Удэ, ул. Батожабая, 10
guntupova96@gmail.ru

© **Валиева Саяна Владимировна**

преподаватель,
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
Россия, 670042, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а
sayana.onozheeva@yandex.ru

© **Мархаев Андрей Григорьевич**

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр,
Республиканский клинический противотуберкулёзный
диспансер имени Г. Д. Дугаровой
Россия, 670004, г. Улан-Удэ, ул. Батожабая, 10
marhaev50@mail.ru

Аннотация. Бурятия является регионом с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и этнически разнообразным населением (30% монголоидных бурят и 65% русских). Были исследованы штаммы *M. tuberculosis*, полученные от впервые выявленных пациентов. Генотип Beijing был более распространен среди русских, чем бурят (68% против 53%; $P = 0,055$). Евро-

пейские непекинские генотипы (LAM, Ural, Haarlem) были вдвое более распространены среди бурят, чем русских (39,2% против 20,5%; $P = 0,01$).

Более высокая распространенность Beijing среди бывших заключенных (79% против 61% у других пациентов, $P = 0,1$) свидетельствует об его повышенной контагиозности. Российский эпидемический кластер B0/W148 составил 9,5%, что вдвое меньше, чем в других районах Сибири. Гипервирулентный Beijing 14717-15-кластер был эндемичным в Бурятии, он чаще выделялся у русских, чем бурят (9,1% против 3,9%; $P = 0,2$). Подтипы Beijing B0/W148, CAO и 14717-15 были связаны со множественной лекарственной устойчивостью ($P=0,01-0,0001$). Коинфекция ВИЧ встречалась чаще у русских, чем бурят: 35/141 (24,8%) против 5/51 (9,8%), $P = 0,03$. В заключение следует отметить, что структура популяции *M. tuberculosis* в Бурятии сохранила свои особенности по сравнению с другими регионами России, значительно отличается от соседней Монголии. Циркуляция субтипов Beijing, ассоциированных с выраженной МЛУ, и лекарственно устойчивых непекинских штаммов подчеркивает риск их более широкого распространения.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, этнически разнообразное население, Beijing 14717-15-кластер, эндемичность, Бурятия.

Для цитирования

Мультирезистентные штаммы туберкулеза с этническим разнообразием в Республике Бурятия / М. В. Бадлеева, В. В. Кожевников, А. Б. Гунтупова и др. // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2025. № 3. С. 3–14.

Введение

Республика Бурятия представляет собой территорию на Дальнем Востоке, характеризующуюся показателем заболеваемости туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и полиэтничным составом населения (30% — буряты монголоидного происхождения, 65% — представители русского этноса). Двести изолятов *M. tuberculosis*, полученных от впервые выявленных пациентов, прошли комплексное фенотипическое тестирование и молекулярно-генетическое типирование. Генотип Beijing более часто встречался в русской популяции по сравнению с бурятской (68% против 53%; $P = 0,055$). Европейские генетические линии, не относящиеся к Beijing (LAM, Ural, Haarlem), обнаруживались у бурят с двукратно большей частотой — 39,5%.

Высокая распространенность Beijing среди лиц, имевших пенитенциарный анамнез (79% против 61% в общей группе пациентов, $P = 0,1$), свидетельствует об его усиленных трансмиссивных характеристиках. Российский эпидемический кластер B0/W148 составил 9,5%, что вдвое ниже показателей других сибирских регионов. Гипервирулентный кластер Beijing 14717-15 являлся эндемичным для Бурятии, однако парадоксальным образом чаще изолировался от пациентов русской национальности по сравнению с бурятами (9,1% против 3,9%; $P = 0,2$). Пекинские сублинии B0/W148, CAO и 14717-15 показали статистически значимую ассоциацию с мультирезистентностью ($P = 0,01-0,0001$). ВИЧ-коинфекция регистрировалась достоверно чаще у русских пациентов: 141 (24,8%) против 551 (9,8%) у бурят, $P = 0,03$. Таким образом, популяционная структура *M. tuberculosis* в Бурятии сохраняет специфические особенности относительно других российских регионов и принципиально отличается от таковой в сопредельной Монголии. Циркуляция пекинских субтипов с высоким уровнем МЛУ и непекинских

штаммов, вызывающих лекарственную резистентность, указывает на риск их дальнейшей экспансии.

Индивидуальная предрасположенность к инфицированию *M. tuberculosis* и прогрессированию в активную форму заболевания определяется комплексом факторов, среди которых генетические характеристики человека-хозяина играют существенную, хотя и не абсолютную роль. У взрослой популяции эта зависимость реализуется через слабое взаимодействие множественных генетических локусов и может определяться коадаптационными процессами между *M. tuberculosis* и человеческими популяциями [2; 11; 13]. Более того, неравномерное распределение определенных генотипов *M. tuberculosis* в различных этнических группах может объясняться как генетическими особенностями хозяина, так и социокультурными факторами, включая образ жизни [15]. Буряты — монгольская этническая группа, исторически происходящая из юго-восточных районов Сибири и использующая бурятский язык, в настоящее время представляют 30% населения Республики Бурятия — дальневосточного российского региона, граничащего с Иркутской областью и озером Байкал на западе, а также с Монголией на юге. По данным 1926 г. эта доля достигала 44%, однако сократилась до 21% к 1939 г. и колебалась в пределах 20–25% (<https://en.wikipedia.org/wiki/Бурятия#Демография>). В этом контексте Бурятия представляет интерес для исследования взаимодействий патогена и хозяина на популяционном уровне с позиции этнического происхождения через сравнительный анализ монголоидной бурятской и европеоидной русской этнических групп.

Дальневосточный федеральный округ Российской Федерации характеризуется особенно неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу в отношении уровня заболеваемости, частоты коинфекции ТБ/ВИЧ и распространенности МЛУ-ТБ.

Регион демонстрирует общероссийские тенденции динамики туберкулеза. Показатель заболеваемости в Бурятии снизился со 168,0 в 2009 г. до 31,9 на 100 тысяч населения в 2024 г. Тем не менее лекарственно-резистентные штаммы продолжают распространяться, и пропорция МЛУ-штаммов среди МБТ-положительных случаев возросла с 7,2% в 2009 г. до 18,6% в 2024 г. До этого исследователи охарактеризовали молекулярно-эпидемиологические аспекты туберкулеза в Бурятии на основе анализа изолятов, собранных в период 2010–2016 гг. [17] Было продемонстрировано высокое преобладание генотипа Beijing и присутствие российского эпидемического штамма B0/W148. Однако в отличие от сопредельных сибирских территорий значительная часть пекинских штаммов обладала интактной геномной областью RD181, идентифицируемых как ранний древний Beijing или AsiaAncestral 1; они характеризовались профилем Mlva 14717-15 и родственными профилями согласно международной номенклатуре. Кластеру Beijing 14717-15 характерны гипервирулентные свойства и высокая летальность в мышинной экспериментальной модели [1]. Он является эндемичным для Бурятии, крайне редко встречается в азиатских регионах России и полностью отсутствовал в европейской части страны и других государствах. По результатам полногеномного секвенирования глобального набора предковых Beijing-штаммов с интактным регионом RD181 «бурятский» кластер Beijing 14717-15 оказался филогенетически дистантным по отношению к изолятам корейского происхождения [10]. Было выдвинуто предположение о существовании

специфических взаимодействий между системой иммунологической защиты организма человека и характерными генетическими особенностями рассматриваемого изолята [14].

В настоящей работе мы проанализировали современную ситуацию с циркулирующими штаммами *M. tuberculosis* в Бурятии и их клинически значимыми характеристиками, которые могут дифференцированно проявляться в различных этнических группах. Мы также стремились идентифицировать возможные трансформации в популяционной структуре *M. tuberculosis*, выявленной в Бурятии, других территориях азиатской части России и в географическом контексте Сибири, Дальнего Востока и Монголии.

Материалы и методы

Пациенты и штаммы M. tuberculosis

Проведено проспективное исследование, основанное на изучении всех изолятов *M. tuberculosis* от впервые выявленных больных туберкулезом в Республике Бурятия, которые ранее не получали противотуберкулезную терапию. В исследование включались все соответствующие критериям пациенты без предварительного отбора по половой принадлежности, возрасту, национальности, ВИЧ-статусу и другим параметрам. Пациенты являлись постоянными жителями Республики Бурятия.

Культивирование штаммов и их характеристика проводились стандартными бактериологическими и биохимическими методами в бактериологической лаборатории Клинического противотуберкулезного диспансера (РКПТД) города Улан-Удэ. Лаборатория функционирует как Региональный референс-центр по бактериологии *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий. Административно Бурятия разделена на 21 район; в 4 районах функционируют противотуберкулезные диспансеры, в 17 районах организованы пункты сбора диагностического материала на базе центральных районных больниц. Биологический материал собирается от всех пациентов с установленным либо предполагаемым туберкулезом, еженедельно направляется в центральную бактериологическую лабораторию РКПТД. Учреждения общей лечебной сети (поликлиники, стационары) также оснащены кабинетами для сбора мокроты и микроскопии по Цилю-Нильсену, все положительные образцы направляются в референс-лабораторию для подтверждения. Дополнительно, с целью контроля качества, 10% всех негативных мазков также направляются в референс-лабораторию.

Внешний контроль качества бактериологической лаборатории осуществляется через систему внешней оценки качества «Центр внешнего контроля качества клинических лабораторных исследований» (Москва, Российская Федерация).

Наличие ВИЧ-инфекции, клиническая форма заболевания и лекарственная резистентность изолятов *M. tuberculosis* были получены из медицинской документации, все персональные данные были деидентифицированы. Этническая принадлежность определялась методом самоидентификации.

Фенотипическая резистентность оценивалась к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этионамиду, этамбутолу, канамицину, парааминосалициловой кислоте (ПАСК), циклосерину, капреомицину, амикацину, левофлоксацину культуральными методами согласно регламентирующим документам Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказы № 109 и 951). Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к препаратам первого и вто-

рого ряда осуществлялось модифицированным методом пропорций на жидкой среде Middlebrook 7H9 и в системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, Md.) в соответствии с инструкциями производителя. Критические концентрации препаратов составляли: стрептомицин — 1,0 мкг/мл, изониазид — 0,1 мкг/мл, этамбутол — 5,0 мкг/мл, рифампицин — 1,0 мкг/мл, пипразинамид — 100 мкг/мл, амикацин — 1,0 мкг/мл, капреомицин — 2,5 мкг/мл, офлоксацин — 2,0 мкг/мл, этионамид — 5 мкг/мл.

Фенотипические категории МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ определялись согласно актуализированным дефинициям Всемирной организации здравоохранения: МЛУ — штаммы, резистентные к изониазиду и рифампицину; пре-ШЛУ — резистентные к изониазиду, рифампицину и любому фторхинолону; ШЛУ — резистентные к изониазиду, рифампицину, фторхинолону плюс бедаквилин и/или линезолид. Штаммы, демонстрирующие резистентность к двум и более препаратам, но не соответствующие критериям МЛУ, классифицировались как полирезистентные.

Молекулярно-генетическое типирование

Мы применяли разработанную ранее стратегию генотипирования основных эпидемиологически и/или клинически значимых генотипов, эпидемически распространенных в Российской Федерации [2; 12; 13; 15]. Экстракция ДНК *M. tuberculosis* проводилась согласно описанному стандартному протоколу [6]. На первом этапе штаммы дифференцировались на Beijing и non-Beijing на основании ПЦР-детекции, специфичной для генотипа Beijing инсерции IS6110 в регионе dnaA-dnaN [7]. Основные пекинские сублинии, распространенные в Российской Федерации в целом и Сибири в частности (кластер B0/W148, среднеазиатско-российский кластер, штамм 94-32-CAO, кластер 14717-15, кластер 1071-32), идентифицировались посредством ПЦР-ПДРФ или ПЦР в реальном времени по специфическим геномным локусам, как описано ранее [9; 10; 16].

Пекинские сублинии (древняя и современная) дифференцировались с помощью ПЦР в реальном времени локусов mutT2-58/mutT4-48 [1]. Непекинские штаммы подвергались сполитипированию с последующим сравнительным анализом в базе данных SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>) [4].

Статистический анализ осуществлялся с использованием онлайн-инструмента MedCalc (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) Для выявления статистически значимых различий между группами применялся критерий хи-квадрат. Рассчитывались χ^2 с поправкой Йейтса и P-значения с 95%-ным доверительным интервалом. Порог статистической значимости устанавливался на уровне P = 0,05.

Результаты

*Характеристика исследуемой когорты и структура генотипов *M. tuberculosis**

Исследуемая когорта включала 200 впервые диагностированных бациллярных больных туберкулезом. Преобладающее большинство пациентов составили мужчины (n=145), женщин было 55, то есть соотношение мужчин к женщинам составило 2,64. Средний возраст в общей когорте — $44,8 \pm 12,9$ года, в группе мужчин — $45,7 \pm 10,6$ года, в группе женщин — $42,5 \pm 16,7$ года. Пациенты являлись постоянными жителями Бурятии, среди них незначительно преобладали городские жители. По этнической структуре 51 (25,5%) пациент был бурятом,

141 (70,5%) — русским и 8 (4%) пациентов принадлежали к другим этническим группам (татары — 6, украинцы — 1, тувинцы — 1). Это соответствует общей популяционной структуре Бурятии, где буряты и русские составляют 32,5 и 63,9% соответственно, по данным переписи 2021 г. ВИЧ-коинфекция была идентифицирована у 42 пациентов и достоверно чаще регистрировалась у русских по сравнению с бурятами: 35/141 (24,8%) против 5/51 (9,8%), $P = 0,03$.

Доминирующими клиническими формами являлись инфильтративный туберкулез (62,5%) и диссеминированный туберкулез легких (25,0%).

Большая часть изолятов демонстрировала лекарственную чувствительность (113/200; 56,5%), МЛУ идентифицирована у 46/200 (23,0%), 5 изолятов характеризовались пре-ШЛУ.

Все 200 образцов прошли генотипирование. Генотип Beijing определялся на первом этапе, затем идентифицировались его субтипы, все непекинские штаммы подвергались сполиготипированию.

В общей сложности 128 (64,0%) изолятов были классифицированы как пекинский генотип. Семьдесят два (36%) изолята отнесены к другим генотипам. Большинство пекинских штаммов принадлежало к кластеру 94–32 ($n=85$), далее следовали В0/W148 ($n=19$) и 14717-15 ($n=15$), еще 9 пекинских штаммов были отнесены к другим пекинским вариантам.

Дифференциация на крупные филогенетические подлинии генотипа Beijing показала, что древняя подлиния была представлена 15 штаммами кластера Beijing 14717-15, тогда как все остальные Beijing-штаммы принадлежали к современной подлинии.

По результатам сполиготипирования все 72 непекинских изолята принадлежали к линии 4 (евро-американская линия). Эти изоляты были представлены семействами LAM ($n=30$), Ural ($n=8$), Haarlem ($n=11$) и T ($n=23$).

Большинство T-штаммов (13/23) характеризовались сполиготипом SIT53, который является филогенетически предковым сполиготипом L4, и их штаммы могут принадлежать к различным сублиниям внутри L4. Семейство T, основанное на сполиготипировании, считается «слабо определенным» [3], и оно действительно не представляет истинного монофилетического клада, а включает различные группы по всей филогении линии 4 [5; 8]. Данные полногеномного секвенирования для этих штаммов были недоступны, и мы определили T-штаммы ($n=23$) как L4-неклассифицированные, следуя ранее использованной терминологии [17].

Сравнительный анализ генотипов M. tuberculosis

Мы провели сравнение генотипов и подтипов по лекарственной резистентности, возрастной структуре пациентов, месту проживания (городская/сельская местность), этнической принадлежности, пенитенциарному анамнезу, а также по диагнозу и клиническим формам туберкулеза.

Исследуемые генотипы и субтипы различались по уровню лекарственной резистентности. В целом пекинский генотип чаще демонстрировал полирезистентность/МЛУ по сравнению с непекинскими штаммами: 53/128 (41%) против 25/71 (35%), хотя это различие не достигло статистической значимости ($P = 0,4$). Однако при более детальном анализе крупных субтипов было выявлено три кластера, демонстрирующих сильную ассоциацию с МЛУ. В0/W148 и CAO (современный подтип) и 14717-15 (древний подтип) были ассоциированы с мультирезистентностью по сравнению с Beijing 94-32 (не-CAO) и не-Beijing ($P = 0,01 - 0,0001$).

Пациенты с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом сформировали две наиболее многочисленные группы (125 и 52 пациента соответственно). Эти две группы различались по распределению генотипов, но незначительно. В0/W148 чаще встречался в группе диссеминированного туберкулеза (14% против 8,8%), 94–32 — в группе инфильтративного туберкулеза (43,2% против 38%). Beijing 14717-15 также чаще регистрировался в группе инфильтративного туберкулеза (8,8% против 6%). LAM, Haarlem и Ural встречались в аналогичных пропорциях в обеих группах.

Двадцать четыре пациента имели пенитенциарный анамнез, и все три пекинских подтипа демонстрировали более высокую распространенность среди заключенных, хотя и незначительно. При объединении всех пекинских субтипов генотип Beijing был более распространен среди заключенных по сравнению с непекинскими штаммами: 79,2% против 61,2%, $P = 0,1$. Наиболее крупный непекинский генотип LAM демонстрировал более высокую распространенность среди пациентов без пенитенциарного анамнеза: 15,9% против 8,3%, $P = 0,3$. Аналогично, каждый из других непекинских генотипов (Haarlem, Ural и L4-неклассифицированные) также характеризовался более высокой частотой среди пациентов без пенитенциарного анамнеза.

Сравнение городских и сельских условий не выявило различий в распределении генотипов. Наиболее крупный субтип Beijing 94-32 демонстрировал лишь незначительное преобладание в сельской местности (45,4% против 39,6%).

Мы провели сравнение генетически различных этнических групп по распределению генотипов *M. tuberculosis*. При объединении пекинских подтипов и непекинских генотипов пекинские штаммы были значительно более распространены среди русских (68% против 32% непекинских). Напротив, у бурят пекинские и непекинские штаммы присутствовали в сопоставимых пропорциях — 53% против 47%. При сравнении двух этнических групп пекинские штаммы демонстрировали более высокую распространенность среди русских по сравнению с бурятами: 68% против 53%, $P = 0,055$; соответственно, европейские непекинские типы (LAM, Ural, Haarlem) были в два раза больше распространены у бурят по сравнению с русскими: 39,2% против 20,5% ($P = 0,01$). Четко определенные семейства L4 (LAM, Ural, Haarlem) демонстрировали более высокую распространенность у бурят: особенно Ural, 9,8% против 2,0% ($P = 0,02$) и LAM, 21,6% против 12,7% ($P = 0,1$).

Мы сравнили три возрастные группы, условно обозначенные как молодые (<36 лет), средние (36–59 лет) и пожилые (>59 лет). У бурят и русских наблюдалось сходное возрастное распределение, за исключением группы «пожилые» (19,6% бурят против 12,8% русских). Пациенты возрастной группы 36–59 лет составляли аналогичный процент (~60%) в обеих этнических группах.

Структура генотипов *M. tuberculosis* и их характеристики резистентности достоверно не различались между ВИЧ-негативной группой и группой пациентов с ВИЧ-коинфекцией. Единственное различие касалось генотипа Ural, который был выявлен исключительно у штаммов из ВИЧ-негативной группы ($P = 0,0007$). Независимо от генотипа штаммы с МЛУ и полирезистентностью демонстрировали более высокую распространенность среди ВИЧ-коинфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-негативными (21/42; 50% против 57/158; 36%), но не достигая статистической значимости, $P = 0,1$.

Обсуждение

Эпидемиология туберкулеза в Бурятии детерминируется множеством факторов, в частности, реализацией программ противотуберкулезного контроля, этническим составом с существенной долей нерусского населения, а также взаимодействием с сопредельными территориями как внутри России, так и за ее пределами.

Данное исследование показало, что общая популяционная структура *M. tuberculosis* и тенденции лекарственной резистентности в Бурятии в основном соответствуют таковым в других российских регионах: все штаммы относятся либо к L2 (восточноазиатская линия), либо к L4 (евроамериканская линия), а уровень распространенности МЛУ-штаммов среди впервые выявленных случаев вызывает серьезную тревогу (23%). Вместе с тем были идентифицированы некоторые специфические для Бурятии особенности.

Для идентификации возможных динамических трансформаций в популяционной структуре мы провели сравнение полученных результатов по распределению генотипов с предшествующими исследованиями в Бурятии десятилетней давности, другими регионами России и сопредельной Монголией [6; 8; 10]. Проведенное исследование включало все последовательно отобранные изоляты от впервые выявленных пациентов на протяжении годового периода. В отличие от этого, предшествующее исследование включало изоляты, собранные в течение трех месяцев в 2010, 2012 и 2016 гг., причем половина пациентов ранее получала лечение [17]. Это объясняет, почему МЛУ-ассоциированные (и, вероятно, характеризующиеся более длительными сроками лечения) штаммы Beijing B0/W148, Beijing 14717-15 и уральские штаммы демонстрировали более высокую распространенность в предшествующем исследовании в Бурятии. Что касается непекинских генотипов, наиболее крупный из них — LAM — не изменил свою распространенность, тогда как Ural и Haarlem продемонстрировали некоторые колебания, но статистически незначимые. Мы также подтвердили существенные контрастные различия в структуре генотипов Beijing между Бурятией и Монголией. Специфический для Китая подтип Beijing AA2 доминирует в Монголии, а присутствие генотипов LAM и Haarlem является единственной общей характеристикой между Монголией и Бурятией. В то время как LAM-RUS представляет историческую ветвь LAM, эндемичную в северной Евразии [17], штаммы Haarlem могли быть интродуцированы в Монголию и Бурятию в недавнее время из Китая и России соответственно.

В целом пекинский генотип широко распространен в азиатской части Российской Федерации, например в Бурятии (64%, данное исследование), Иркутске (71%) и Омске (67%), но демонстрирует несколько меньшую распространенность на северо-западе европейской части России, например в Вологде (64%), Мурманске (52%) и Карелии (54%) [6; 8; 10]. Однако при стратификации данных по этнической принадлежности следует отметить, что генотип Beijing в Бурятии встречался в меньшем проценте у бурят по сравнению с русскими (53% против 68%, $P = 0,058$) и по сравнению с другими регионами России с преимущественно русским (европеоидным) населением, например с сопредельной Иркутской областью (72,5%).

Заключение

В проведенном исследовании представлены новые данные о текущей эпидемии туберкулеза в Бурятии, регионе с высоким бременем МЛУ-ТБ. Изучение впервые выявленных больных позволило оценить активно циркулирующие штаммы *M. tuberculosis*. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Бурятии характеризуется относительно более низкой распространенностью генотипа Beijing по сравнению с другими регионами азиатской части России. Более того, среди бурят генотип Beijing регистрировался еще реже по сравнению с русскими. Уникальный гипервирулентный и высоколетальный (в мышинной экспериментальной модели) пекинский кластер 14717-15 являлся эндемичным в Бурятии, но чаще изолировался от русских по сравнению с бурятами (8,7% против 3,9%), кроме того, он не был идентифицирован у бурят старше 40 лет. Можно предположить, что Beijing 14717-15 не демонстрирует особенной патогенности для бурят после гипотетической длительной коадаптации к этой этнической группе. Эти предположения требуют экспериментальной верификации, например, на модели *ex vivo*.

Хотя за последние 10–15 лет популяционная структура *M. tuberculosis* в Бурятии не претерпела существенных трансформаций, она сохранила уникальные особенности по сравнению с другими регионами Сибири и европейской частью Российской Федерации, прежде всего эндемическое преобладание кластера Beijing 14717-15. Недавно было продемонстрировано, что этот штамм характеризуется наиболее высокой летальностью по сравнению с другими российскими штаммами в мышинной модели экспериментального туберкулеза, даже при условии получения инфицированными животными адекватной и продолжительной терапии. Также следует отметить, что в то время как Beijing B0/W148 широко распространен в Сибири (~20%) [6; 8], в Бурятии он регистрируется в два раза реже — 9,5%. Популяционная структура *M. tuberculosis* в Бурятии принципиально отличается от таковой в сопредельной Монголии. Присутствие генотипов LAM и Haarlem представляет единственную общую характеристику между Монголией и Бурятией.

Уровень МЛУ среди изученной коллекции был высоким (23%) и соответствовал имеющимся эпидемиологическим данным. Вызывает беспокойство тот факт, что хотя МЛУ была особенно ассоциирована с тремя генотипами (Beijing B0/W148, Beijing 14717-15 и Beijing CAO), большинство других непекинских штаммов (LAM, Ural и T) также включали существенную долю лекарственно-резистентных вариантов.

С практической точки зрения проведенное исследование подчеркивает важность непрерывного мониторинга всех штаммов *M. tuberculosis* с особым акцентом на идентификации наиболее эпидемиологически значимых подтипов. Молекулярные маркеры этих подтипов должны быть интегрированы в состав коммерческих диагностических и генотипирующих панелей как компонент национальной программы противотуберкулезного контроля.

Литература

1. Способ детекции филогенетических сублиний генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в формате реального времени. Патент RU2743365 / И. И. Мокроусов, А. А. Вязовая, А. А. Герасимова [и др.] // Изобретения. Полезные модели. 2021. Бюл. № 5 (Опубликовано 17.02.2021).
2. Alcais A., Fieschi C., Abel L., Casanova J. L. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *Exp Med.* 2005; 202: 1617–1621.
3. Demay C., Liens B., Burguière T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola C., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB—a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol.* 2012; 12: 755–766.
4. Couvin D., David A., Zozio T., Rastogi N. Macro-geographical specificities of the prevailing tuberculosis epidemic as seen through SITVIT2, an updated version of the *Mycobacterium tuberculosis* genotyping database. *Infect Genet Evol.* 2019; 72: 31–43.
5. Coll F., Mc Nerney R., Guerra-Assunção J. A. et. al. A robust SNP barcode for typing *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Nat Commun.* 2014; 5: 4812.
6. Mocrusov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26; 2: 342–360.
7. Mocrusov I., Vyazovaya A., Zhuravlev V. et. al. Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of Epidemiologically and Clinically Significant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Isolates. *Clin Microbiol.* 2014; 52; 5: 1691–1693.
8. Mocrusov I. Ubiquitous and multifaceted: sit53 spoligotype does not correlate with any particular family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2021; 126: 102024.
9. Mocrusov I., Vyazovaya A., Sinkov V. et. al. Practical approach to detection and surveillance of emerging highly resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing 1071-32-cluster. *Sci Rep.* 2021; 11: 21392.
10. Mocrusov I., Vyazovaya A., Shitikov E. et. al. Insight into pathogenomics and phylogeography of hypervirulent and highly-lethal *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster. *BMC Infect Dis.* 2023; 23; 1: 426.
11. Möller M., Hoal E. G. Current findings, challenges and novel approaches in human genetic susceptibility to tuberculosis. *Tuberculosis.* 2010; 90: 71–83.
12. Pasechnik O., Vyazovaya A., Vitriv S. et. al. Major genotype and epidemic clones of *Mycobacterium tuberculosis* in Omsk Region, Western Siberia, Russia, marked by a high burden of tuberculosis-hiv coinfection. *Tuberculosis.* 2018; 108: 163–168.
13. Uren C., Hoal E. G., Möller M. *Mycobacterium tuberculosis* complex and human coadaptation: a two-way street complicating host susceptibility to TB. *Hum. Mol. Genet.* 2021; 30: 146–153.
14. Vinogradova T., Dogonadze M., Zabolotnykh N. et. al. Extremely lethal and hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain cluster emerging in Far East, Russia. *Emerging Microbes & Infections.* 2021; 10; 1: 1691–1701.
15. Vyazovaya A., Proshina E., Gerasimova A. et al. Increased transmissibility of Russian successful strain Beijing B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis*: indirect clues from history and demographics. *Tuberculosis.* 2020; 122: 101937.

16. Vyazovaya A., Alena Gerasimova A., Regina Mudarisova R. et. al. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia. *Microorganisms*. 2023; 11; 2: 255.

17. Zhdanova S., Mokrousov I., Orlova E. et al. Transborder molecular analysis of drug-resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia, Russia. *Transbound. Emerg. Dis.* 2022; 69; 5: 1800–1814.

Статья поступила в редакцию 08.12.2025; одобрена после рецензирования 09.12.2025; принята к публикации 10.12.2025.

MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS STRAINS WITH ETHNIC
DIVERSITY IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

Mariya V. Badleeva

Cand. Sci. (Medicine), A/Prof.,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670042, Russia
mbadleeva@mail.ru

Valery V. Kozhevnikov

Dr. Sci. (Medicine), Chief Physician,
Dugarova Republican Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary
10 Batozhabaya St., Ulan-Ude 670004, Russia
rptd@govrb.ru

Anastasiya B. Guntupova

TB Physician,
Dugarova Republican Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary
10 Batozhabaya St., Ulan-Ude 670004, Russia
guntupova96@gmail.ru

Sayana V. Valieva

Lecturer,
Dorzhi Banzarov Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670042, Russia
sayana.onozheeva@yandex.ru

Andrey G. Markhaev

Cand.Sci. (Medicine), TB Specialist,
Dugarova Republican Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary
10 Batozhabaya St., Ulan-Ude 670004, Russia
marhaev50@mail.ru

Abstract. Buryatia is a region with a high incidence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and an ethnically diverse population (30% of Mongoloid Buryats and 65% of Russians). We have analyzed M. tuberculosis strains isolated from newly diagnosed patients. Beijing

genotype was more prevalent among Russians than among Buryats (68% vs. 53%; $P = 0.055$). European non-Beijing genotypes (LAM, Ural, Haarlem) were twice more prevalent in Buryats than in Russians (39.2% vs. 20.5%; $P = 0.01$).

The higher prevalence of Beijing genotype among former prisoners (79% vs. 61% in other patients, $P = 0.1$) indicates its increased contagiousness. Russian epidemic cluster B0/W148 accounted for 9.5% of cases, half that in other regions of Siberia. Hypervirulent Beijing 14717-15 cluster was endemic in Buryatia and had been isolated more frequently among Russians than among Buryats (9.1% vs. 3.9%; $P = 0.2$). Beijing B0/W148, CAO, and 14717-15 subtypes were associated with multidrug resistance ($P = 0.01$ – 0.0001). HIV coinfection was more common for Russians than for Buryats: 35/141 (24.8%) vs. 5/51 (9.8%), $P = 0.03$. It is concluded, that *M. tuberculosis* population structure in Buryatia has retained its characteristics compared to other regions of Russia and differs significantly from neighboring Mongolia. The circulation of Beijing subtypes associated with pronounced MDR and drug-resistant non-Beijing strains shows the risk of their wider dissemination.

Keywords: tuberculosis, multidrug resistance, ethnically diverse population, Beijing 14717-15 cluster, endemicity, Buryatia.

For citation

Badleeva M. V., Kozhevnikov V. V., Guntupova A. B. et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Strains with Ethnic Diversity in the Republic of Buryatia. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy*. 2025; 3: 3–14 (In Russ.).

The article was submitted 08.12.2025; approved after reviewing 09.12.2025; accepted for publication 10.12.2025.