

Кыргызстандын саламаттык сактоо  
илимий-практикалык журналы  
2022, no 2, 6. 86-91

Здравоохранение Кыргызстана  
научно-практический журнал  
2022, № 2, с. 86-91

Health care of Kyrgyzstan  
scientific and practical journal  
2022, no 2, pp 86-91

УДК: 616-002.5: 575.112+577.21

## Кыргыз Республикасындагы кургак учуктун молекулярдык эпидемиологиясы

Г.И. Калмамбетова, А.С. Кадыров, М.М. Сыдыкова, Н.К.Мойдунова

*Улуттук референс лабораториясы, Саламаттык сактоо министрлигинин Улуттук фтизиатрия борборунун, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

**Корутунду. Киришүү.** Бүткүл дүйнөлүк саламаттыкты сактоо уюмунун маалыматы боюнча Кыргыз Республикасы кургак учуктун көп дарыга туруштук бере турган түрү жогору таралган 18 өлкөнүн катарына кирет. Кургак учук инфекциясынын молекулярдык эпидемиологиясы, анын ичинде генетикалык ар түрдүүлүк, дарыларга молекулярдык туруктуулуктун маркерлери жана *Mycobacterium tuberculosis* комплексинин Кыргыз Республикасындагы штаммдарынын жугуу жолдору начар түшүнүлгөн. Бүтүндөй геномдук секвенирлөө (БГС) өлкөдө жүгүртүүдөгү штаммдардын молекулярдык-генетикалык түзүлүшүн аныктоо үчүн колдонулган. Изилдөөнүн максаты - изилдөөнүн максаты Кыргыз Республикасындагы микобактерия туберкулез комплексинин штаммдарынын молекулярдык-генетикалык мүнөздөмөлөрүн сүрөттөө. *Материалдар жана методдор.* Бүтүндөй геномду секвенирлөө Улуттук фтизиатрия борборунун Улуттук референттик лабораториясында SNRL, Борстел, Германиянын көзөмөлүндө жүргүзүлдү. 2018 жана 2019-жылдары 475 МТБК изоляты сыналган. Секвендер MySeq платформасында, Illumina, АКШда өндүрүүчүнүн көрсөтмөлөрүнө ылайык аткарылган. MTBSeq протоколу салыштырмалуу геномдук анализ жана "EvoView жана PhyResSe" онлайн инструменттери кургак учукка каршы дарыларга туруштук берүүчү мутацияларды графикалык көрсөтүү жана экрандаштыруу үчүн колдонулган. Статистикалык талдоо үчүн Stata/IC 16.1 версиясы колдонулган. *Натыйжалар.* БГСди колдонуу менен МТБК популяциясынын структурасы Кыргыз Республикасындагы кообунчосу үч филогенетикалык линиядан (L) тураарын көрсөттүк. Бул линиялар Coll, McNeerney жана Niemann, Merker тарабынан классификацияланган L2 (Beijing), L3 (Delhi/CAS) жана L4 (Euro-American) болуп саналат. L2 штаммдары басымдуулук кылган (74,1%, 352/475), L3 жана L4 штаммдары тиешелүүлүгүнө жараша 0,8% (4/475) жана 25,1% (119/475) түзгөн. Андан кийин, биз L2 жана L4 штаммдарын бир нече МТБК сублинияларына классификацияладык. Beijing Central Asia (n=225), Beijing Central Asia outbreak жана Beijing Europe/Russian W148 Outbreak (n=28) сублиниялык штаммдары башка L2 сублиниялык штаммдарына жана L4 сублиниялык штаммдарына салыштырмалуу эң кеңири таралган штаммдар болуп саналат. *Жыйынтыгы.* БГС колдонуу менен Кыргыз Республикасында өпкө кургак учугу негизинен L2 (Beijing) штаммдарынан пайда болоорун көрсөттүк. Дарыларга туруктуулук L2 штаммдары менен да байланыштуу, бул L2 штаммдарынын өлкөдөгү кургак учуктун эпидемиологиясында маанилүү ролун баса белгилейт. Жалпысынан алганда, биздин натыйжалар Кыргыз Республикасындагы кургак учуктун молекулярдык эпидемиологиясын жакшыраак түшүнүүгө мүмкүндүк берет жана өлкөдө кургак учуктун динамикасын ачыктоо жана демек, аны контролдоо үчүн кошумча молекулярдык эпидемиологиялык изилдөөлөрдү талап кылат.

**Негизги сөздөр:** кургак учук, молекулярдык-генетикалык методдор, бүтүндөй геномдук секвенирлөө, L2 штаммы (Beijing).

### Адрес для переписки:

Калмамбетова Гульмира Исмаиловна, 720020,  
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 90а,  
НЦФ МЗ КР  
Тел.: + 996 312 514393  
E-mail: gulmira.kalmambetova@gmail.com

### Contacts:

Kalmambetova Gulmira Ismailovna, 720020,  
90a Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic  
NCP MoH KR  
Phone: + 996 312 514393  
E-mail: gulmira.kalmambetova@gmail.com

### Для цитирования:

Калмамбетова Г.И., Кадыров А.С., Сыдыкова М.М., Мойдунова Н.К.  
Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Кыргызской Респуб-  
лике. Здравоохранение Кыргызстана 2022, № 2, с.86-91.  
doi:10.51350/zdravkg2022621186

### Citation:

Kalmambetova G.I., Kadyrov A.S., Sydykova M.M., Moidunova N.K.  
Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kyrgyz Republic. Health care of Kyrgyzstan 2022, No. 2, pp. 86-91. doi:10.51350/zdravkg2022621186

## Молекулярная эпидемиология туберкулеза в Кыргызской Республике

Г.И. Калмамбетова, А.С. Кадыров, М.М. Сыдыкова, Н.К.Мойдунова

*Национальная Референс Лаборатория Национального Центра Фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика*

**Резюме. Введение.** Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения Кыргызская Республика входит в число 18 стран с высокой распространённостью туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Молекулярная эпидемиология туберкулёзной инфекции, включая, генетическое разнообразие, маркеры молекулярной лекарственной устойчивости и пути передачи штаммов комплекса микобактерий туберкулеза в Кыргызской Республике остаются недостаточно изученными. Секвенирование полного генома было использовано для определения молекулярно-генетической структуры штаммов, циркулирующих на территории страны. *Целью исследования,* явилось описание штаммов комплекса микобактерий туберкулеза на основе секвенирования полного генома как метода молекулярно-генетического исследования. *Материалы и методы.* В Национальной референс лаборатории Национального Центра Фтизиатрии было проведено секвенирование полного генома под руководством СНРЛ, г. Борстел, Германия. Были протестированы 475 изолятов МБТК за 2018 и 2019 годы. Секвенирование проводили согласно инструкции завода изготовителя на платформе MySeq, Illumina, USA. Протокол MTBSeq был применен для сравнительного геномного анализа и онлайн-инструменты “EvolView and PhyResSe” для выполнения графического представления и скрининга мутаций, опосредующих устойчивость к противотуберкулезным препаратам. Stata/IC версии 16.1 была использована для статистического анализа. *Результаты.* Используя СПГ, показали, что популяционная структура МБТК в Кыргызской Республике в большинстве своем представлена тремя филогенетическими линиями (L). Эти линии являются L2 (Beijing), L3 (Delhi/CAS) и L4 (Euro-American) в соответствии с классификацией Coll, McNerney и Niemann, Merker. Штаммы L2 были преобладающими (74,1%, 352/475), в то время как штаммы L3 и L4 составляли 0,8% (4/475) и 25,1% (119/475) соответственно. Далее мы классифицировали штаммы L2 и L4 на несколько подлиний МБТК (10, 11). Штаммы подлиний Beijing Central Asia (n=225), Beijing Central Asia outbreak (n=75) и Beijing Europe/Russian W148 Outbreak (n=28) являются наиболее распространенными по сравнению со штаммами других подлиний L2 и штаммами подлиний L4. *Выводы.* Используя СПГ, показали, что туберкулез легких в Кыргызской Республике в основном вызывается штаммами L2 (Beijing). Лекарственная устойчивость также связана со штаммами L2, что подчеркивает важную роль штаммов L2 в эпидемиологии туберкулеза в стране. В целом, наши результаты обеспечивают лучшее понимание молекулярной эпидемиологии туберкулеза в Кыргызской Республике и требуют дополнительных молекулярно-эпидемиологических исследований для выяснения динамики туберкулеза в стране и, следовательно, контроля над ним.

**Ключевые слова:** туберкулез, молекулярно-генетические методы, секвенирование полного генома, штамм линии L2 (Beijing).

## Molecular epidemiology of tuberculosis in the Kyrgyz Republic

G.I.Kalmambetova, A.S.Kadyrov, M.M.Sydykova, N.K. Moidunova

*National Reference Laboratory of National Tuberculosis Center under the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic*

**Abstract. Introduction.** According to the World Health Organization, the Kyrgyz Republic is among the 18 countries with a high prevalence of multidrug-resistant tuberculosis. The molecular epidemiology of tuberculosis infection, including genetic diversity, markers of molecular drug resistance, and transmission routes of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains in the Kyrgyz Republic, remain poorly understood. Whole genome sequencing (WGS) has been used to determine the molecular genetic structure of the strains circulating in the country. *Purpose of the study.* The purpose of the study was to describe the molecular genetic characteristics of strains of the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on the whole genome sequencing. *Materials and methods.* Whole genome sequencing was carried out at the National Reference Laboratory of the National Center for Phthysiology under the supervision of the SNRL, Borstel, Germany. 475 MTBC isolates were tested in 2018 and 2019. Sequencing was performed according to the manufacturer's instructions on the MySeq platform, Illumina, USA. The MTBSeq protocol was used for comparative genomic analysis and the online tools “EvolView and PhyResSe” to perform graphical representation and screen for mutations mediating resistance to antituberculous drugs. Stata/IC version 16.1 was used for statistical analysis.

**Results.** Using WGS, showed that the MTBC population structure in the Kyrgyz Republic mainly consists of three phylogenetic lineages (L). These lines are L2 (Beijing), L3 (Delhi/CAS) and L4 (Euro-American) as classified by Coll, Mc-Nerney and Niemann, Merker. The L2 strains were predominant (74.1%, 352/475), while the L3 and L4 strains accounted for 0.8% (4/475) and 25.1% (119/475), respectively. Next, we classified the L2 and L4 strains into several MTBC sub-lineages. The Beijing Central Asia (n=225), Beijing Central Asia outbreak (n=75) and Beijing Europe/Russian W148 Outbreak (n=28) subline strains are the most common strains compared to the other L2 subline strains and the L4 subline strains. **Conclusions.** Using WGS, have shown that pulmonary tuberculosis in the Kyrgyz Republic is mainly caused by L2 (Beijing) strains. Drug resistance is also associated with L2 strains, highlighting the important role of L2 strains in the epidemiology of tuberculosis in the country. Overall, our results provide a better understanding of the molecular epidemiology of tuberculosis in the Kyrgyz Republic and require additional molecular epidemiological studies to elucidate the dynamics of tuberculosis in the country and, therefore, control it.

**Keywords:** tuberculosis, molecular genetic methods, whole genome sequencing, L2 strain (Beijing).

## Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила перед собой цель - сократить заболеваемость туберкулезом во всем мире на 90% к 2035 году (1). В настоящее время заболеваемость туберкулезом снижается со скоростью 2% в год, чему в основном препятствует неконтролируемая пандемия лекарственно-устойчивого туберкулеза. Особую озабоченность вызывают штаммы комплекса микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) (2). Схемы, основанные на точном тестировании на лекарственную чувствительность, обеспечивают оптимальные результаты (3); однако результаты лечения МЛУ-ТБ являются низкими, а показатели излечения во всем мире ниже 60% (4). Основной причиной их низкой эффективности является отсутствие комплексного тестирования на лекарственную чувствительность в большинстве стран с высоким бременем МЛУ-ТБ (5-9).

Хотя включение молекулярно-генетического тестирования лекарственной устойчивости в диагностические алгоритмы имеет явные преимущества, ВОЗ указала, что “освоению этих технологий для диагностики лекарственно устойчивого туберкулеза препятствуют проблемы, связанные с затратами, интеграцией в лабораторные рабочие процессы, технической подготовкой и требованиями к навыкам использования, а также необходимостью экспертного руководства в отношении управления и клинической интерпретации данных секвенирования” (10).

Независимо от этой ситуации, генетическое разнообразие штаммов микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК), циркулирующих в стране, остается не исследованным, за исключением двух исследований, в которых использовались методы сполитотипирования и MIRU-VNTR (11, 12). Знания

о мутациях, которые опосредуют лекарственную устойчивость среди штаммов МБТК, также ограничены. С внедрением секвенирования полного генома (СПГ) в Национальной референс-лаборатории Национального Центра Фтизиатрии (НРЛ НЦФ) стало возможным использовать эту мощную технологию для лучшего понимания молекулярной эпидемиологии МБТК (13). В этом исследовании мы на основе СПГ исследовали и описали структуру популяции МБТК в Кыргызской Республике.

**Цель исследования,** явилось описание штаммов комплекса микобактерий туберкулеза на основе секвенирования полного генома как метода молекулярно-генетического исследования.

## Материалы и методы

В НРЛ НЦФ было проведено секвенирование полного генома (СПГ) для 475 изолятов КМТБ за 2018 и 2019 годы. Параллельное тестирование проведено в Супра-Национальной лаборатории г. Борстел, Германия. Тестирование проводили согласно инструкции завода изготовителя на платформе MySeq, Illumina, USA. До проведения СПГ все собранные образцы были обработаны и культивированы на средах Левенштейна-Йенсена и в жидкой культуре в автоматизированной системе ВАС ТЕС MGIT 960 (14).

Цетилтриметиламмоний бромид использован для экстракции ДНК для СПГ, которая была выполнена с использованием набора Illumina Nextera (XT). Протокол MTBSeq был применен для сравнительного геномного анализа (15) и онлайн-инструменты “EvolView and PhyResSe” для выполнения графического представления и скрининга мутаций, опосредующих устойчивость к противотуберкулезным препаратам (16). Stata/IC версии 16.1 была использована для статистического анализа.

**Таблица 1. Характеристика штаммов по результатам секвенирования полного генома МБТК.**

Table 1.Characterization of strains based on the whole genome sequencing of MBTC.

| <b>Название<br/>филогенетических<br/>линий КМТВ</b> | <b>Частота<br/>распространённости,<br/>n</b> | <b>Процент<br/>распространённости,<br/>%</b> |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| L2 (Beijing)                                        | 352/475                                      | 74.1%                                        |
| 2.2.1 Beijing Central<br>Asia                       | 225                                          | 63.9%                                        |
| 2.2.1 Beijing Central<br>Asia outbreak              | 75                                           | 21.3%                                        |
| 2.2.1 Beijing<br>Europe/Russian<br>W148 Outbreak    | 28                                           | 7.95%                                        |
| Other sub lineages                                  | 24                                           | 6.8%                                         |
| L3 (Delhi/CAS)                                      | 4/475                                        | 0.8%                                         |
| L4 (Euro-American)                                  | 119/475                                      | 25.1%                                        |
| 4.1.2.1 Haarlem                                     | 13                                           | 10.9%                                        |
| 4.2.1 Ural                                          | 11                                           | 9.2%                                         |
| 4.3.3 LAM (n=31)                                    | 31                                           | 26                                           |
| 4.8 Kyrgyz H37Rv-<br>like                           | 39                                           | 32.7%                                        |
| Other sub lineages                                  | 25                                           | 21%                                          |

**Результаты исследования**

Применение СПГ показало, что популяционная структура МБТК в Кыргызской Республике большей частью представлена тремя филогенетическими линиями (L) (таб.1). Эти линии являются L2 (Beijing), L3 (Delhi/CAS) и L4 (Euro-American) в соответствии с классификацией Coll, McNerney (17) и Niemann, Merker (18). Штаммы L2 были преобладающими (74,1%, 352/475), в то время как штаммы L3 и L4 составляли 0,8% (4/475) и 25,1% (119/475) соответственно. Далее классифицировали штаммы L2 и L4 на несколько подлиний МБТК (19). Штаммы подлиний Beijing Central Asia (n=225), Beijing Central Asia outbreak (n=75) и Beijing Europe /Russian W148 Outbreak (n=28) являются наиболее распространенными по сравнению со штаммами других подлиний

L2 и штаммами подлиний L4.

Следовательно, что штаммы L2 играют решающую роль в эпидемиологии, лекарственной устойчивости и передаче туберкулеза в Кыргызской Республике. Более того, были показаны штаммы преобладающих подлиний L2 и L4 с высоким разрешением. Этими подвидами являются 2.2.1 Beijing Central Asia, 2.2.1 Beijing Central Asia outbreak и 2.2.1 Beijing Europe/Russian W148 Outbreak (20, 21).

Скрининг на геномные варианты лекарственной устойчивости показал, что две трети штаммов (59,6%, 283/475) содержат мутации, которые вызывают устойчивость к противотуберкулезному препарату (препаратам) первой или второй линии, включая 142 (29,9%) МЛУ, 8 (1,7%) RR, 80 (16,8%) не-МЛУ, 50 (10,5%) пре-ШЛУ и 3 (0,6%) ШЛУ (Таблица №2).

**Таблица 2. Виды устойчивости к противотуберкулезным препаратам.**

Table 2. Types of resistance to anti-tuberculosis drugs.

| <b>Виды устойчивости</b> | <b>Количество</b> | <b>Процент</b> |
|--------------------------|-------------------|----------------|
| МЛУ-ТБ                   | 142               | 29.9%          |
| РУ-ТБ                    | 8                 | 1.7%           |
| Не МЛУ-ТБ                | 80                | 16.8%          |
| Пре-ШЛУ                  | 50                | 10.5%          |
| ШЛУ-ТБ                   | 3                 | 0.6%           |
| <b>Всего</b>             | <b>283/475</b>    | <b>59.6%</b>   |

Общий показатель кластеризации, который наблюдали в этом исследовании, указывает на то, что в Кыргызской Республике продолжается вспышка туберкулеза по всей стране. Эта вспышка в основном вызвана штаммами 2.2.1 Beijing Central Asia L2. Более того, были отмечены более мелкие вспышки или кластеры туберкулеза, которые также вызваны штаммами 2.2.1 Beijing. О вспышках МЛУ-ТБ сообщалось в других странах мира (22, 23). Интересно, что значительное число этих штаммов, вызванных вспышкой МЛУ-ТБ, обладают полной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам первой линии и уже развились до стадии, предшествующей ШЛУ. Поэтому необходимо принять соответствующие профилактические меры, в противном случае системе здравоохранения Кыргызстана в будущем придется бороться со вспышкой ШЛУ-ТБ, для борьбы с которой потребуются больше усилий и ресурсов.

Таким образом, штаммы L2 являются наиболее распространенными штаммами КМТВ в Кыргызской Республике и, как правило, более передаваемы, а также связаны с любой лекарственной устойчивостью. Для успешного сдерживания МЛУ-ТБ и его передачи, а также предотвращения развития ШЛУ

ЛУ настоятельно рекомендуется своевременная диагностика (т.е. с использованием молекулярной диагностики, такой как целевое секвенирование) и лечение МЛУ-ТБ для предотвращения передачи.

### Выводы

Использование СПГ, показало, что туберкулез легких в основном вызывается штаммами L2 (Beijing) в Кыргызской Республике. Лекарственная устойчивость также связана со штаммами L2, что подчеркивает важную роль штаммов L2 в эпидемиологии туберкулеза в стране.

В целом, наши результаты обеспечивают лучшее понимание молекулярной эпидемиологии туберкулеза в Кыргызской Республике и требуют дополнительных молекулярно-эпидемиологических исследований для выяснения динамики туберкулеза в стране и, следовательно, контроля над ним.

**Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

### Литература/ References

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. S.l.: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2019.
2. WHO European TB Monitoring and Surveillance Report 2019.
3. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new End TB Strategy. The Lancet. 2015 May; 385(9979):1799–801.
4. Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Sep;5(9): a017863.



5. Shin SS, Asencios L, Yagui M, Yale G, Suárez C, Bayona J, et al. Impact of rapid drug susceptibility testing for tuberculosis: program experience in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;16(11):1538–43.
6. Eliseev P, Balantsev G, Nikishova E, Gaida A, Bogdanova E, Enarson D, et al. The Impact of a Line Probe Assay Based Diagnostic Algorithm on Time to Treatment Initiation and Treatment Outcomes for Multidrug Resistant TB Patients in Arkhangelsk Region, Russia. *PLOS ONE*. 2016;13.
7. World Health Organization. Tuberculosis Country profiles: Kyrgyzstan [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 23]. Available from: [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?inputs\\_&lan=%22EN%22&iso2=%22KG%22&main\\_tabs=%22est\\_tab%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs_&lan=%22EN%22&iso2=%22KG%22&main_tabs=%22est_tab%22).
8. The World Bank. The World Bank in the Kyrgyz Republic [Internet]. World Bank. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://www.worldbank.org/en/country/kyrgyzrepublic/overview>.
9. Helmy M, Awad M, Mosa KA. Limited resources of genome sequencing in developing countries: Challenges and solutions. *Appl Transl Genomics*. 2016 Mar 10;9:15–9.
10. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. 2018.
11. Ulmasov D.J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: result is of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(42):pin:20609.
12. Mokrousov I, et al. Penitentiary population of mycobacterium tuberculosis in Kyrgyzstan: exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype. *Infect Genet. Evol*. 2009;9(6):1400–5.
13. Colman RE, Mace A, Seifert M, Hetzel J, Mshael H, Suresh A, et al. Whole-genome and targeted sequencing of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on the iSeq100 and MiSeq: A performance, ease-of-use, and cost evaluation. *PLoS Med* [Internet]. 2019 Apr 30 [cited 2020 Apr 23];16(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6490892/>.
14. Rodrigues C, Jani J, Shenai S, Thakkar P, Siddiqi S, Mehta A. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* against second-line drugs using the Bactec MGIT 960 System. *JAMA J Am Med Assoc*. 1998 Oct 7;280(13):1200–a-1200.
15. Feuerriegel S, Kohl TA, Utpatel C, Andres S, Maurer FP, Heyckendorf J, et al. Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical *Mycobacterium tuberculosis* specimens using Deeplex-MycTB. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Feb 19];57(1). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/57/1/2001796>.
16. Mokrousov I, et al. Molecular snapshot of mycobacterium tuberculosis populations structure and drug resistance in Kyrgyzstan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013;93(5):501–7.
17. Merker M, Kohl TA, Barilar I, Andres S, Fowler PW, Chrysanthou E, et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Med*. 2020 Mar 6;12(1):27.
18. Gröschel MI, Walker TM, van der Werf TS, Lange C, Niemann S, Merker M. Pathogen-based precision medicine for drug-resistant tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2018 Oct;14(10):e1007297.
19. Engstrom A., Antonenka U., Kabyrov A., Kalmambetova G et al. Population structure of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia. *BMC infectious Diseases*. 2019;19:908 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4480->.
20. Ilin A.I., Kulmanov M.E., Korotetskiy I.S. et al. Complete Genome Sequence of Multidrug-Resistant Clinical Isolate *Mycobacterium tuberculosis* H37.0, Used To Study the Effect of Drug Susceptibility Reversion by the New Medicinal Drug FS-1. *Genome announcements*, 2015, vol.3(6), e01272–15. CrossRef PubMed.
21. T. Phuong Quan et al. // Evaluation of Whole-Genome Sequencing for Mycobacterial Species Identification and Drug Susceptibility Testing in a Clinical Setting: a Large-Scale Prospective Assessment of Performance against Line Probe Assays and Phenotyping. // *J. Clin. Microbiol.* February 2018, 56:14 e01480–17; Accepted manuscript posted online 22 November 2017, DOI: 10.1128/JCM.01480–17.
22. Ustinova V. V., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Andrievskaya I. Yu., Larionova E. E., Chernousova L. N. Genome sequencing of six clinical strains of nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis and lung disease*, № 12, 2018
23. Kozhamkulov U., Kairov U., Yerezhev D., Akhmatova A. Whole-genome sequencing of clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates with different drug sensitivity profiles. June 2016 *Biotechnology Theory and practice*. DOI: 10.11134/bop.2.2016.2.

**Авторы:**

**Калмамбетова Гульмира Исмаиловна**, к.м.н., зав. национальной референс лаборатории Национального Центра Фтизиатрии Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5539>

**Кадыров Абдуллаат Саматович**, д.м.н., профессор, директор Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-8320>

**Мойдунова Нестан Кубанычбековна**, к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6273-6046>

**Сыдыкова Мээрбубу Мисировна**, лабораторный специалист национальной референс лаборатории Национального центра фтизиатрии при Министерстве здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4008-9989>

**Authors:**

**Kalmambetova Gulmira Ismailovna**, Ph.D., Head of the National Reference Laboratory of the National Center for Phthisiology of the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-5539>

**Kadyrov Abdullaat Samatovich**, MD, Professor, Director of the National Center for Phthisiology at the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0216-8320>

**Moidunova Nestan Kubanychbekovna**, Ph.D., Assistant, Department of Phthisiology, KSMA named after I.K.Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6273-6046>

**Sydykova Meerbubu Misirovna**, laboratory specialist, National Reference Laboratory of the National Center for Phthisiology of the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4008-9989>

Поступила в редакцию 27.06.2022

Принята к печати 29.06.2022

Received 27.06.2022

Accepted 29.06.2022