



РОЛЬ ПОДВИДОВ *MYCOBACTERIUM AVIUM* В РАЗВИТИИ МИКОБАКТЕРИОЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.А. Казюлина¹, А.Е. Панова², А.Л. Байракова¹, К.С. Байбеков¹, А.И. Меренкова¹, Т.Е. Тюлькова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

²Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирум», Екатеринбург, Россия

The role of *Mycobacterium avium* subspecies in the development of mycobacteriosis. Literary review

A.A. Kazulina¹, A.E. Panova², A.L. Bajrakova¹, K.S. Bajbekov¹, A.I. Merenkova¹, T.E. Tjulkova¹

¹National Medical Research Center for Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Federal Research Institute of Viral Infections «Virom», Yekaterinburg, Russia

Резюме

Микобактерии представляют собой неоднородную группу кислотоустойчивых микроорганизмов, которые могут вызывать различные заболевания человека. Микобактерии, входящие в *Mycobacterium avium* complex, чаще других регистрируются у больных микобактериозами. К факторам риска, определяющим возможность инфицирования, относят обструктивные хронические заболевания лёгких: бронхиальную астму, бронхоэктазы, туберкулёз и наличие остаточных изменений после его излечения; работу в условиях вредного производства, способствующую развитию заболеваний лёгочной системы. *Mycobacterium avium* включает 4 подвида: *Mycobacterium avium* subspecies *avium*, *Mycobacterium avium* subspecies *silvaticum*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* и *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis*. Подвиды *Mycobacterium avium* отличаются фенотипически и обладают различной патогенностью и влиянием на течение микобактериоза.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, видовая идентификация, подвиговая идентификация, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium* complex.

Введение

Микобактерии представляют собой неоднородную группу кислотоустойчивых микроорганизмов, которые могут вызывать различные заболевания человека: туберкулёз (ТБ), лепру или микобактериозы (МБ). В отличие от первых двух, МБ относятся к неконтагиозным заболеваниям, а нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — к низко вирулентным, условно-патогенным микроорганизмам [1], способным вызвать инфекционный процесс при дефекте местных факторов защиты или иммунодефицитном состоянии. НТМБ характеризуются природной устойчивостью к антибактериальным препаратам, что приводит к трудностям в лечении [2], способностью вызывать патологические про-

Abstract

Mycobacteria are a heterogeneous group of acid-resistant microorganisms that can cause various human diseases. *Mycobacteria* included in the *Mycobacterium avium* complex are more often registered in patients with mycobacteriosis. The risk factors determining the possibility of infection include obstructive chronic lung diseases: bronchial asthma, bronchiectasis, tuberculosis and the residual changes of the lungs after cured tuberculosis; working in conditions of harmful production conditions that contribute to the development of diseases of the pulmonary system. *Mycobacterium avium* includes four subspecies: *Mycobacterium avium* subspecies *avium*, *Mycobacterium avium* subspecies *silvaticum*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis*. *Mycobacterium avium* subspecies differ phenotypically and have different pathogenicity and influence on the course of mycobacteriosis.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, species identification, subspecies identification, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium* complex.

цессы во всех органах и тканях макроорганизма за исключением волос и ногтей [3].

Среди НТМБ, вызывающих МБ, чаще других регистрируются микроорганизмы, относящиеся к *M. avium* complex (MAC) [4], вызывающие патологию дыхательной и других систем, нередко генерализованные формы [5].

Рост заболеваемости микобактериозами обусловлен многими факторами: изменениями внешней среды, образом жизни пациентов, эволюцией возбудителя, улучшением микробиологической диагностики микобактериозов за счет совершенствования лабораторных методов. При этом отмечается увеличение числа пациентов с иммуносупрессией (преимущественно ВИЧ-инфекцией)

[6] и получающих иммуносупрессивную терапию, с заболеваниями, в патогенезе которых ведущую роль играет нарушение архитектоники легких: кистозный фиброз, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, пневмокоциоз и др. [7]. По литературным данным, перенесенное заболевание COVID-19 также способствует развитию микобактериозов [8], а международные эксперты регистрируют рост числа случаев микобактериозов на фоне пандемии COVID-19 [9].

МАС – медленнорастущие НТМБ, широко распространены в окружающей среде, но только часть из них вызывают заболевание и у животных, и у человека [1, 10]. В соответствии с ранее предложенной таксономической классификацией [11] представители МАС были включены в группу «*Tuberculosis-Simiae*» рода *Mycobacterium*. Несмотря на то, что классификация не была утверждена, в научных публикациях их считают основными патогенами человека [12].

M. avium как доминирующий вид среди других НТМБ впервые был выделен в 1990 г. у птиц, первые же случаи заболевания у человека зарегистрированы через десятилетие [13], и с тех пор распространённость инфекционных заболеваний, вызываемых *M. avium* complex (МАС), регистрируется во всем мире все возрастающими темпами [14]. МАС включает 13 официально опубликованных видов (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchardurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* и *M. lepraemurium*, *M. timonense*). Наиболее изученным и часто регистрируемым является *Mycobacterium avium*. Это основной представитель комплекса, включающий независимо эволюционировавшие патогенные клоны (подвиды) [15].

Объединение видов нетуберкулезных микобактерий в комплексы обусловлено их сходством как по микробиологическим признакам [16], так и по филогенетическому сходству [17, 18]. Объединение в комплексы играет важную роль в терапии микобактериозов: так, во всех современных национальных и международных руководствах комплекс препаратов, назначаемый при микобактериозах, вызванных МАС, отличается от других нетуберкулезных микобактерий [19–23].

Установлено, что *M. avium* включает 4 подвида: *M. avium* subspecies *avium* (МАа), *M. avium* subspecies *silvaticum* (МАС), *M. avium* subspecies *hominissuis* (МАН) и *M. avium* subspecies *paratuberculosis* (МАр), в котором выделяют типы S (овечий) и C (бычий) [10, 15]. Несмотря на тесное таксономическое родство, подвиды *M. avium* отличаются фенотипически, а также спектром патогенности для животных и человека: МАН вызы-

вает заболевания у животных (свиней) и человека; МАС преимущественно поражает птиц [1, 24, 25], МАа – птиц и человека, а МАр – различных животных (преимущественно приматов) и человека [15]. Эти знания в ряде случаев позволяют выявить этиологию заболевания при уточнении рода деятельности пациента и, как следствие, определить перечень препаратов для терапии, а также рекомендовать профилактические мероприятия.

В связи с этим нами выдвинута гипотеза, что НТМБ, выявляемые у животных и птиц, могут стать (являются) патогенами для человека.

Цель исследования – анализ литературных данных о возможности передачи МАС от животных человеку и роли некоторых подвидов МАС в развитии микобактериоза.

Материалы и методы исследования

Проанализированы по ключевым словам «Нетуберкулезные микобактерии», «Микобактерии», «*Nontuberculosis mycobacterium*», «*Mycobacterium avium*» 43 работы, опубликованных за период с 2000 по 2023 г. Нам встретились единичные публикации за 1901 г. и 1979 г.

Результаты исследования и обсуждение

Ранее считалось, что МАа – птичий патоген. Однако позже появились исследования, где он был выделен у свиней и человека [26]. Распространение МАа от птиц к другим восприимчивым животным происходит в основном при попадании в организм из окружающей среды [15]. Исследование [27] показало, что у свиней выделены подвиды МАа и МАН. Причем отмечено, что более интенсивное выделение МАН может привести к заражению восприимчивых свиней через пищеварительный тракт и способствовать более высокой заболеваемости, вызванной этим подвидом.

На близкое генетическое родство изолятов МАН у людей и свиней указывает высокая степень сходства IS1245 RFLP-паттернов. То есть этот патоген передается от свиней к людям или от людей к свиньям или же у свиней и людей есть общие источники инфекции в окружающей среде. Были обнаружены изоляты, полученные от свиней и людей с паттернами RFLP, различающимися всего на 1 или 2 фрагмента, что свидетельствует о том, что МАН может быть источником инфекции как для людей, так и для свиней.

Представители комплекса *Mycobacterium avium* вызывают микобактериоз у свиней и оппортунистические инфекции у людей. Число инфекций, вызванных микобактериями, обитающими в окружающей среде, растёт как в развитых, так и в развивающихся странах. Свиные туши, заражённые микобактериями, могут быть допущены к употреб-

лению в пищу из-за недостаточной специфичности визуального контроля мяса на скотобойнях [28]. Другие авторы считают, что источниками заражения МАh для людей могут быть питьевая вода и аэрозоли из водопроводных кранов; менее очевидны источники заражения свиней, которые могут включать питьевую воду, корм, подстилку, почву в свинарниках, сточные воды, беспозвоночных и, возможно, другие материалы [15].

В работе [29] был проведён анализ профилей однонуклеотидных замен с целью изучения геномного полиморфизма клинических изолятов МАh, циркулирующих на территории Российской Федерации, для изучения филогенетических связей и их эволюции. В результате было доказано, что 12 из 59 (20,3%) изолятов представлены кластерами Mav1 – Mav4, в состав которых входили по 2–3 изолята. При этом эпидемиологические исследования не выявили связей между случаями заболевания. Полученные данные согласуются с общепринятым мнением о роли объектов окружающей среды в качестве источника инфицирования (в том числе внутрибольничного) человека нетуберкулезными микобактериями.

Чтобы изучить роль птиц в развитии микобактериального лимфаденита, 34 изолята *M. avium*, выделенных из пораженного лимфотического узла, в исследовании [30] были подвергнуты типированию по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов (RFLP) IS1245. Среди изолятов *M. avium*, выделенных из лимфоузлов, были обнаружены сильно различающиеся паттерны RFLP, и все они принадлежали к подвиду МАh. Связь с домашними птицами в этиологии микобактериального лимфаденита установить не удалось, а источником инфекции могла быть окружающая среда.

В результате исследования [2] установлено, что у больных разными формами рака в респираторном материале дыхательных путей (92,6%) и брюшной полости или малого таза в единичных случаях обнаруживали МАa, а чаще – подвид МАh. Среди всех 257 пациентов у 75 (29,2%) был верифицирован микобактериоз, вызванный *M. avium*. На основании этого было высказано предположение об определенной (вероятной) связи возбудителя с клинической симптоматикой. Учитывая, что все пациенты, включенные в исследование, имели иммунокомпрометацию (онкологическое заболевание), то выявление МАa даже при скудной клинической симптоматике расценивали как этиологический фактор инфекции. То есть этот подвид птичьего типа обладает высокой патогенностью для человека.

В исследовании [31] на основании филогенетического анализа было продемонстрировано, что коллекционные (выделенные от человека и изолированные от птиц) подвиды *M. avium* относятся

к общей ветви. То есть МАh представляет собой разнообразную группу бактерий, из которой независимо друг от друга развились 2 патогенных клона (МАp и МАa/МАs).

M. avium subspecies paratuberculosis (МАp) является хорошо известным патогеном, вызывающим болезнь Джона (паратуберкулез) или хронический прогрессирующий инфекционный гранулематозный энтерит у жвачных животных. Имеются предположения, что МАp может быть причиной болезни Крона у человека [32, 33]. Zarei-Kordshouli F. [10] провел исследование этиологической связи и распространённости МАp у 30 пациентов с болезнью Крона и такого же количества пациентов с невоспалительными заболеваниями кишечника. В качестве контрольной группы были исследованы ткани кишечника от 30 коз с болезнью Джона/паратуберкулёзным энтеритом и столько же образцов от здоровых животных. Обнаружение специфичного для МАp участка гена было выявлено у 47% пациентов с болезнью Крона и у 70% животных с болезнью Джона. В контрольной группе все результаты были отрицательными. При этом специфичный для МАp ген был обнаружен в 13% случаев при невоспалительных заболеваниях кишечника. Schwartz et al. [34] также описали более высокую частоту обнаружения МАp у пациентов с болезнью Крона (37%), чем у здоровых лиц контрольной группы (5,6%). Авторы обнаружили, что ДНК МАp чаще детектируется в образцах хирургически удаленной ткани кишечника (86%) по сравнению с биоптатами (20%). То есть МАp находится в подслизистом слое ближе к активной части язвы, а не на поверхности клеток слизистой оболочки, что доказывает необходимость проведения оперативных вмешательств для выявления этиологического фактора и подтверждения роли микобактерий в патогенезе болезни Крона. В то же время в работе [35] высказано сомнение о связи между выделением МАp и болезнью Крона, что, возможно, связано с особенностями получения диагностического материала.

В исследовании [36] у 46,6% пациентов с хроническим лимфоцитарным аутоиммунным заболеванием – тиреоидитом Хашимото – выделена ДНК МАp и выявлены антитела к эпитопу МАp3865c. У людей с положительным результатом на МАp или анти-МАp3865c было обнаружено значительно более высокое количество контактов с домашним скотом и употребление молочных продуктов ($p < 0,05$).

В другом исследовании [7] при сравнении последовательностей генома МАp, выделенных от людей и животных с учётом изучения филогенетических связей, была продемонстрирована возможность передачи МАp от домашних животных к человеку. Примечательно, что изоляты МАp,

полученные от людей, демонстрируют высокую геномную однородность и кластеризуются с изолятами типа С бычьего происхождения [37]. Так, Singh S.V. [38] описал случай на примере индийского пациента, отметив, что при лабораторном исследовании посева кала был выделен МАр, относящийся к типу «индийского бизона».

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют, что патоген МАр широко распространен в окружающей среде и способен инфицировать и вызывать заболевание у животных и человека.

M. avium подвида *silvaticum* (МAs), таксономически близкий к МАа, является птичьим патогеном, поражающим почти исключительно лесных голубей и вызывающим у них заболевание, похожее на туберкулёз. Однако экспериментальные исследования [15] показывают, что МAs также может вызывать хронический энтерит у млекопитающих. Недавно был описан случай МAs, выявленный при гранулематозных поражениях у лошадей [15].

В своей работе Д.А. Старкова [39] настаивала на влиянии окружающей среды на распространение микобактериозов на основании высокого уровня кластеризации изученных изолятов *M. avium* при отсутствии связи между случаями заболевания, что объяснялось невысокой вариабельностью 8 локусов VNTR.

В бельгийской выборке изолятов *M. avium*, выделенных от человека, 98,9% были идентифицированы как МАh [40], а в остальных случаях — принадлежали к подвидам МАа/МAs. В другой работе показано, что среди 144 больных с МАС заболеванием лёгких также встречались МАh [41], причём для пациентов с легочной формой МАh были отмечены более высокий уровень поражения вирусом иммунодефицита человека и скорость прогрессирования заболевания на основе рентгенологических данных, чем для других подвидов.

В исследовании [42] после инокуляции 4 клинических изолятов МАh (VI101, 1655, H1и H38) и 2 клинических изолятов МАа (1794 и 1553) в моноцитарные клетки периферической крови человека (*in vitro*) наблюдалась индукция проапоптотических генов, таких как *RIPK2*, *BID* и *tBID*. Однако МАh 1655 влиял на апоптотические пути в меньшей степени, чем МАа 1794 и МАh VI101. Способность подавлять апоптоз расценивалась как фактор патогенности микобактерий. Одним из наиболее заметных различий между изолятами была повышенная экспрессия генов, участвующих в активации Т-клеток, таких как CD25, CD40, CD274 и IL23. Эти результаты позволяют предположить, что у людей после заражения различными изолятами может происходить дифференциальная активация апоптотических путей и/или Т-клеток. Более низкая активация макрофагов при

внедрении МАh 1655 предотвращает адаптивный иммунный ответ у хозяина и способствует развитию инфекции. Наоборот, МАа вызывает выраженную реакцию иммунной системы (повышенную активацию сигнальных путей интерферона I и II типа), способствующую элиминации возбудителя. Кроме иммунной реакции организма, низкая частота выделения патогена МАа у пациента может быть следствием сниженной его способности преодолевать кишечный барьер.

Таким образом, микроорганизмы 4 подвидов МАС обладают разной патогенностью. Поражая животных и птиц, при попадании в организм человека аэрогенным путем или через пищеварительную систему они могут вызывать патологию у человека. Это следует учитывать при сборе анамнеза и оценке факторов риска в развитии инфекционной патологии. В связи с тем, что ряд возбудителей регистрируются у определенной когорты больных (например, МАh у лиц с онкопатологией, ВИЧ-инфекцией), знания об их лекарственной чувствительности (по данным [41], к кларитромицину и ингаляционному амикацину в 98,6% случаев, к моксифлоксацину в 66,7% случаев) позволят назначать своевременно этиотропную терапию. По данным другого исследования [43], подвид МАа, выделенный у домашних птиц, в большинстве случаев обладал лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, окситетрациклину и доксициклину. При этом были обнаружены мутации в генах *inhA*, *rpoB*, *rpsL* и *otrB*. Азитромицин и клоfazимин продемонстрировали многообещающую антибактериальную активность *in vitro* против МАа.

Заключение

Таким образом *Mycobacterium avium* являются неоднородной группой микроорганизмов, вызывающей заболевания у животных и птиц и обладающей разной патогенностью для человека. Взаимодействие между разными подвидами МАС и иммунной системой человека обуславливает возможное развитие той или иной патологии. Вследствие этого определение подвида позволяет более дифференцировано подойти к определению тактики лечения и прогнозу. Кроме того, определение подвида *M. avium* важно для эпидемиологического мониторинга микобактериоза.

Литература

1. Leite F.L. Understanding *Mycobacterium avium* subspecies hominissuis microaggregate mediated pathogenesis / F.L. Leite // Virulence. — 2015. — № 6(7). — P. 675–676.
2. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of *Mycobacterium avium* / Q.T. Tran, X.Y. Han // Journal of Clinical Microbiology. — 2014. — № 52(4). — P. 1201–1206.
3. Yano H. Population Structure and Local Adaptation of MAC Lung Disease Agent *Mycobacterium avium* subsp. hom-

- inissuis / H. Yano, T. Iwamoto, Y. Nishiuchi [et al.] // *Genome Biology and Evolution*. — 2017. — Vol. 9, № 9. — P. 2403–2417.
4. Смирнова, Т.Г. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова [и др.] // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. — 2023. — № 11 (2). — С. 19–24.
5. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина : в 3 т. / А.Г. Чучалин. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2017. — Т. 1. — 544 с.
6. Веселова, Е.И. Этиология поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В / Е.И. Веселова, О.А. Преснякова, В.В. Тинькова, Е.Н. Белобородова // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XVI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского*. — М.: ООО «ММА», 2024. — С. 47.
7. Wynne J.W. Resequencing the *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis K10 genome: improved annotation and revised genome sequence / J.W. Wynne, T. Seemann, D.M. Bulach [et al.] // *Journal of Bacteriology*. — 2010. — Vol. 192, № 23. — P. 6319–6320.
8. Parolina L. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity / L. Parolina, N. Pshenichnaya, I. Vasilyeva [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 124. — P. 82–89.
9. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort / TB/COVID-19 Global Study Group // *European Respiratory Journal*. — 2022. — Vol. 59, № 3. — P. 2102538.
10. Zarei-Kordshouli F. Prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with Johne's disease in Fars province of Iran / F. Zarei-Kordshouli, B. Geramizadeh, A. Khodakaram-Tafti // *BMC Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 19, № 1. — P. 23.
11. Chester F.D. A Manual of Determinative Bacteriology / F.D. Chester // *Science*. — 1901. — Vol. 14, № 364. — P. 967–969.
12. Gupta R.S. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera / R.S. Gupta, B. Lo, J. Son // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 67.
13. Akram S.M. *Mycobacterium avium* Complex / S.M. Akram, F.N. Attia. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — 1 p.
14. Busatto C. *Mycobacterium avium*: an overview / C. Busatto, J.S. Vianna, L.V. da Silva [et al.] // *Tuberculosis*. — 2019. — Vol. 114. — P. 127–134.
15. Rindi L. Genetic diversity and phylogeny of *Mycobacterium avium* / L. Rindi, C. Garzelli // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2014. — Vol. 21. — P. 375–383.
16. Зими́на, В.Н. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В.Н. Зими́на, С.Ю. Дегтярева, Е.Н. Белобородова [и др.] // *КМАХ*. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 276–282.
17. Wetzstein N. Clinical and genomic features of *Mycobacterium avium* complex: a multi-national European study / N. Wetzstein, M. Diricks, T.B. Anton [et al.] // *Genome Medicine*. — 2024. — Vol. 16, № 86. — P. 1–12.
18. Лямин, А.В. Нетуберкулезные микобактерии: современные возможности видовой идентификации / А.В. Лямин, А.М. Ковалёв, А.В. Жестков [и др.] // *КМАХ*. — 2017. — Т. 19, № 1 — С. 11–14.
19. Griffith, D. E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2007. — Vol. 175, № 4. — P. 367–416.
20. Floto, R.A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis / Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L., Daley C.L. [et al.] // *Thorax*. — 2016. — Vol. 71, № 1. — P. 11–22.
21. Lange, C. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases / C. Lange, E.C. Böttger, E. Cambau [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 22, № 7. — P. e178–e190.
22. Daley, C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline / C.L. Daley, J.M. Iaccarino, C. Lange [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2020. — Vol. 56, № 1. — P. e1–e36.
23. Kaplan, J. E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, C. Benson, K.K. Holmes [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. — 2009. — Vol. 58, № RR-4. — P. 1–207.
24. Tryland M. Serologic survey for antibodies against *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in free-ranging cervids from Norway / M. Tryland, I. Olsen, T. Vikøren [et al.] // *Journal of Wildlife Diseases*. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 32–41.
25. Agrawal G. 'Global warming' to *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis / G. Agrawal, T.J. Borody, W. Chamberlin // *Future Microbiology*. — 2014. — Vol. 9, №7. — P. 829–832.
26. Kalvisa A. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasy in *M. avium* strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia / A. Kalvisa, C. Tsirogiannis, I. Silamikelis [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2016. — Vol. 43. — P. 15–21.
27. Agdestein A. A comparative study of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* in experimentally infected pigs / A. Agdestein, T.B. Johansen, Ø. Kolbjørnsen [et al.] // *BMC Veterinary Research*. — 2012. — Vol. 8. — P. 11.
28. Tirkkonen T. High genetic relatedness among *Mycobacterium avium* strains isolated from pigs and humans revealed by comparative IS1245 RFLP analysis / T. Tirkkonen, J. Pakarinen, A.M. Moisander [et al.] // *Veterinary Microbiology*. — 2007. — Vol. 125, № 1–2. — P. 175–181.
29. Старкова, Д.А. Полиморфизм однонуклеотидных замен в генах hsp65 и MASPPE12 *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* / Д.А. Старкова, Т. Iwamoto, А.А. Вязова [и др.] // *Генетика*. — 2019. — Т. 55, № 5. — С. 516–524.
30. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E. Lymphadenitis in children is caused by *Mycobacterium avium* *hominissuis* and not related to 'bird tuberculosis' / L.E. Bruijnesteijn van Coppenraet, P.E. de Haas, J.A. Lindeboom [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 293–299.
31. Turenne C.Y. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis and *M. avium* subsp. *avium* are independently evolved pathogenic clones of a much broader group of *M. avium* organisms / C.Y. Turenne, D.M. Collins, D.C. Alexander, M.A. Behr // *Journal of Bacteriology*. — 2008. — Vol. 190, № 7. — P. 2479–2487.
32. Timms V.J. The Association of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis with Inflammatory Bowel Disease / V.J. Timms, G. Daskalopoulos, H.M. Mitchell, B.A. Neilan // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. e0148731.

33. Feller M. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / M. Feller, K. Huwiler, R. Stephan [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. — 2007. — Vol. 7, № 9. — P. 607–613.

34. Schwartz D. Use of short-term culture for identification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients / D. Schwartz, I. Shafran, C. Romero [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 303–307.

35. Mintz M.J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues / M.J. Mintz, D.J. Lukin // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. — 2023. — Vol. 8. — P. 28.

36. Moghadam M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Hashimoto's thyroiditis: Is MAP the trigger? / M. Moghadam, E.A. Ghaemi, H. Akbari [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. — 2022. — Vol. 12. — P. 972929.

37. Alvarez J. Genetic diversity of Mycobacterium avium isolates recovered from clinical samples and from the environment: molecular characterization for diagnostic purposes / J. Alvarez, I.G. García, A. Aranaz [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 1246–1251.

38. Singh S.V. Concurrent Resolution of Chronic Diarrhea Likely Due to Crohn's Disease and Infection with Mycobacterium avium paratuberculosis / S.V. Singh, J.T. Kuenstner, W.C. Davis [et al.] // *Frontiers in Medicine*. — 2016. — Vol. 3. — P. 49.

39. Старкова, Д.А. Генотипическая характеристика штаммов Mycobacterium avium subsp. hominissus / Д.А. Старкова, И.В. Мокроусов, А.А. Вязовая [и др.] // *Генетика*. — 2013. — Т. 49, № 4. — С. 14–19.

40. Vluggen C. Genotyping and strain distribution of Mycobacterium avium subspecies hominissus isolated from humans and pigs in Belgium, 2011-2013 / C. Vluggen, K. Soetaert, L. Duytschaever [et al.] // *Eurosurveillance*. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 30111.

41. Chang C.L. Different clinical features of patients with pulmonary disease caused by various Mycobacterium avium-intracellulare complex subspecies and antimicrobial susceptibility / C.L. Chang, L.C. Chen, C.J. Yu, P.R. Hsueh, J.Y. Chien // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 98. — P. 33–40.

42. Agdestein A. Intracellular growth of Mycobacterium avium subspecies and global transcriptional responses in human macrophages after infection / A. Agdestein, A. Jones, A. Flatberg [et al.] // *BMC Genomics*. — 2014. — Vol. 15. — P. 58.

43. Algammal A.M. Emerging MDR-Mycobacterium avium subsp. avium in house-reared domestic birds as the first report in Egypt / A.M. Algammal, H.R. Hashem, A.S. Al-Otaibi [et al.] // *BMC Microbiology*. — 2021. — Vol. 21. — P. 237.

References

1. Leite F.L. Understanding Mycobacterium avium subspecies hominissus microaggregate mediated pathogenesis [Текст] / F.L. Leite // *Virulence*. — 2015. — № 6(7). — P. 675-676.

2. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of Mycobacterium avium [Текст] / Q.T. Tran, X.Y. Han // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2014. — № 52(4). — P. 1201-1206.

3. Yano H. Population Structure and Local Adaptation of MAC Lung Disease Agent Mycobacterium avium subsp. hominissus [Текст] / H. Yano, T. Iwamoto, Y. Nishiuchi [и др.] // *Genome Biology and Evolution*. — 2017. — Vol. 9, № 9. — P. 2403-2417.

4. Smirnova, T. G. Smeshannye populyacii mikobakterij u bol'nyh tuberkulezom i mikobakteriozom: chastota vyvazheniya i spektr vidov [Текст] / T. G. Smirnova, S. N. Andreevskaya, E. E. Larionova [и др.] // *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya*. — 2023. — № 11(2). — S. 19-24.

5. Chuchalin, A. G. Respiratornaya medicina [Текст] : v 3 t. / A. G. Chuchalin. — 2-e izd., pererab. i dop. — Moskva : Litterra, 2017. — Т. 1. — 544 s.

6. Veselova, E.I. Etiologiya porazhenij legkih u bol'nyh VICH-infekciej na stadii 4V [Текст] / E.I. Veselova, O.A. Presnyakova, V.V. Tin'kova, E. N. Beloborodova // *Infekcionnye bolezni v sovremennom mire: evolyuciya, tekushchie i budushchie ugrozy : materialy XVI ezhegochnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam im. akad. V.I. Pokrovskogo*. — Moskva : OOO «MMA», 2024. — S. 47.

7. Wynne J.W. Resequencing the Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis K10 genome: improved annotation and revised genome sequence / J.W. Wynne, T. Seemann, D.M. Bulach [et al.] // *Journal of Bacteriology*. — 2010. — Vol. 192, № 23. — P. 6319–6320.

8. Parolina L. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity [Текст] / L. Parolina, N. Pshenichnaya, I. Vasilyeva [и др.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 124. — P. 82-89.

9. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort [Текст] / TB/COVID-19 Global Study Group // *European Respiratory Journal*. — 2022. — Vol. 59, № 3. — P. 2102538.

10. Zarei-Kordshouli F. Prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with Johne's disease in Fars province of Iran [Текст] / F. Zarei-Kordshouli, B. Geramizadeh, A. Khodakaram-Tafti // *BMC Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 19, №1. — P. 23.

11. Chester F.D. A Manual of Determinative Bacteriology [Текст] / F.D. Chester // *Science*. — 1901. — Vol. 14, № 364. — P. 967-969.

12. Gupta R.S. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus Mycobacterium into an Emended Genus Mycobacterium and Four Novel Genera [Текст] / R.S. Gupta, B. Lo, J. Son // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 67.

13. Akram S.M. Mycobacterium avium Complex [Текст] / S.M. Akram, F.N. Attia. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — 1 p.

14. Busatto C. Mycobacterium avium: an overview [Текст] / C. Busatto, J.S. Vianna, L.V. da Silva [и др.] // *Tuberculosis*. — 2019. — Vol. 114. — P. 127-134.

15. Rindi L. Genetic diversity and phylogeny of Mycobacterium avium [Текст] / L. Rindi, C. Garzelli // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2014. — Vol. 21. — P. 375-383.

16. Zimina, V. N. Mikobakteriozy: sovremennoe sostoyanie problemy [Текст] / V. N. Zimina, S. YU. Degtyareva, E. N. Beloborodova [и др.] // *KMAH*. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 276-282.

17. Wetzstein N. Clinical and genomic features of Mycobacterium avium complex: a multi-national European study [Текст] / N. Wetzstein, M. Diricks, T.B. Anton [и др.] // *Genome Medicine*. — 2024. — Vol. 16, № 86. — P. 1-12.

18. Lyamin, A. V. Netuberkuleznye mikobakterii: sovremennoye vozmozhnosti vidovoj identifikacii [Текст] / A. V. Lyamin, A. M. Kovalyov, A. V. ZHestkov [и др.] // *KMAH*. — 2017. — Т. 19, № 1 — С. 11-14.

19. Griffith, D. E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [Текст] / D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott

- [и др.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2007. — Vol. 175, № 4. — P. 367–416.
20. Floto, R.A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis [Текст] / Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L., Daley C.L. [и др.] // Thorax. — 2016. — Vol. 71, № 1. — P. 11–22.
21. Lange, C. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases [Текст] / C. Lange, E. C. Böttger, E. Cambau [и др.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 22, № 7. — P. e178–e190.
22. Daley, C. L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline [Текст] / C. L. Daley, J. M. Iaccarino, C. Lange [и др.] // European Respiratory Journal. — 2020. — Vol. 56, № 1. — P. e1–e36.
23. Kaplan, J. E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Текст] / J. E. Kaplan, C. Benson, K. K. Holmes [и др.] // MMWR Recommendations and Reports. — 2009. — Vol. 58, № RR-4. — P. 1–207.
24. Tryland M. Serologic survey for antibodies against Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in free-ranging cervids from Norway [Текст] / M. Tryland, I. Olsen, T. Vikøren [и др.] // Journal of Wildlife Diseases. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 32–41.
25. Agrawal G. 'Global warming' to Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis [Текст] / G. Agrawal, T.J. Borody, W. Chamberlin // Future Microbiology. — 2014. — Vol. 9, № 7. — P. 829–832.
26. Kalvisa A. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasmy in M. avium strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia [Текст] / A. Kalvisa, C. Tsirogianis, I. Silamikelis [и др.] // Infection, Genetics and Evolution. — 2016. — Vol. 43. — P. 15–21.
27. Agdestein A. A comparative study of Mycobacterium avium subsp. avium and Mycobacterium avium subsp. hominissuis in experimentally infected pigs [Текст] / A. Agdestein, T.B. Johansen, Ø. Kolbjørnsen [и др.] // BMC Veterinary Research. — 2012. — Vol. 8. — P. 11.
28. Tirkkonen T. High genetic relatedness among Mycobacterium avium strains isolated from pigs and humans revealed by comparative IS1245 RFLP analysis [Текст] / T. Tirkkonen, J. Parkarinen, A.M. Moisander [и др.] // Veterinary Microbiology. — 2007. — Vol. 125, № 1–2. — P. 175–181.
29. Starkova, D. A. Polimorfizm odnonukleotidnyh zamen v genah hsp65 i MACPPE12 Mycobacterium avium subsp. hominissuis [Текст] / D. A. Starkova, T. Iwamoto, A. A. Vyazova [и др.] // Genetika. — 2019. — T. 55, № 5. — S. 516–524.
30. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E. Lymphadenitis in children is caused by Mycobacterium avium hominissuis and not related to 'bird tuberculosis' [Текст] / L.E. Bruijnesteijn van Coppenraet, P.E. de Haas, J.A. Lindeboom [и др.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 293–299.
31. Turenne C.Y. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and M. avium subsp. avium are independently evolved pathogenic clones of a much broader group of M. avium organisms [Текст] / C.Y. Turenne, D.M. Collins, D.C. Alexander, M.A. Behr // Journal of Bacteriology. — 2008. — Vol. 190, №7. — P. 2479–2487.
32. Timms V.J. The Association of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with Inflammatory Bowel Disease [Текст] / V.J. Timms, G. Daskalopoulos, H.M. Mitchell, B.A. Neilan // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. e0148731.
33. Feller M. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis [Текст] / M. Feller, K. Huwiler, R. Stephan [и др.] // The Lancet. Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 7, № 9. — P. 607–613.
34. Schwartz D. Use of short-term culture for identification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients [Текст] / D. Schwartz, I. Shafran, C. Romero [и др.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 303–307.
35. Mintz M.J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues [Текст] / M.J. Mintz, D.J. Lukin // Translational Gastroenterology and Hepatology. — 2023. — Vol. 8. — P. 28.
36. Moghadam M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Hashimoto's thyroiditis: Is MAP the trigger? [Текст] / M. Moghadam, E.A. Ghaemi, H. Akbari [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — Vol. 12. — P. 972929.
37. Alvarez J. Genetic diversity of Mycobacterium avium isolates recovered from clinical samples and from the environment: molecular characterization for diagnostic purposes [Текст] / J. Alvarez, I.G. Garcia, A. Aranaz [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 1246–1251.
38. Singh S.V. Concurrent Resolution of Chronic Diarrhea Likely Due to Crohn's Disease and Infection with Mycobacterium avium paratuberculosis [Текст] / S.V. Singh, J.T. Kuenstner, W.C. Davis [и др.] // Frontiers in Medicine. — 2016. — Vol. 3. — P. 49.
39. Starkova, D. A. Genotipicheskaya harakteristika shtamov Mycobacterium avium subsp. hominissuis [Текст] / D.A. Starkova, I. V. Mokrousov, A. A. Vyazovaya [и др.] // Genetika. — 2013. — T. 49, № 4. — S. 14–19.
40. Vluggen C. Genotyping and strain distribution of Mycobacterium avium subspecies hominissuis isolated from humans and pigs in Belgium, 2011–2013 [Текст] / C. Vluggen, K. Soetaert, L. Duytschaever [et al.] // Eurosurveillance. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 30111.
41. Chang C.L. Different clinical features of patients with pulmonary disease caused by various Mycobacterium avium-intracellulare complex subspecies and antimicrobial susceptibility [Текст] / C.L. Chang, L.C. Chen, C.J. Yu, P.R. Hsueh, J.Y. Chien // International Journal of Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 98. — P. 33–40.
42. Agdestein A. Intracellular growth of Mycobacterium avium subspecies and global transcriptional responses in human macrophages after infection [Текст] / A. Agdestein, A. Jones, A. Flatberg [et al.] // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15. — P. 58.
43. Algammal A.M. Emerging MDR-Mycobacterium avium subsp. avium in house-reared domestic birds as the first report in Egypt [Текст] / A.M. Algammal, H.R. Hashem, A.S. Al-Otaibi [et al.] // BMC Microbiology. — 2021. — Vol. 21. — P. 237.

Авторский коллектив:

Казюлина Анастасия Александровна – и.о. заведующего научной лабораторией молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: +7-963-691-97-28, e-mail: nastellka@bk.ru

Панова Анна Евгеньевна – врио заместителя директора по научной работе Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром»; тел.: +7-910-418-83-74, e-mail: anna_panova@bk.ru

Байракова Александра Львовна – научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, к.б.н.; тел.: +7-977-251-83-54, e-mail: alexandrabl@mail.ru

Байбеков Кирилл Сергеевич – младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495)631-15-15, e-mail: baybecovks@nmrc.ru

Меренкова Алена Игоревна – младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495)631-15-15, e-mail: merenkovaai@nmrc.ru

Тюлькова Татьяна Евгеньевна – главный научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, д.м.н.; тел.: 8(495)631-15-15 (1010); e-mail: tulkova2006@rambler.ru