

Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии

Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Екатеринбург, Россия

Проведение фундаментальных и клинических исследований в области туберкулеза является важным этапом на пути к снижению показателей заболеваемости и смертности от этой инфекции, однако доступ к достаточному количеству качественных паспортизованных образцов, необходимых для проведения исследований, является нерешенной проблемой отечественной фтизиатрии. Настоящий обзор посвящен теме биобанкирования, как ключевого компонента современных исследований в области персонализированной медицины, а также вопросам состояния и перспектив развития этого направления во фтизиатрии и сочетанной с туберкулезом инфекционной патологии.

Ключевые слова: туберкулез, биобанк, сочетанная патология, персонализированная медицина.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания, рег. № НИОКТР АААА-А18-118072390015-9.

Поступила 08/10-2021

Рецензия получена 24/10-2021

Принята к публикации 28/10-2021



Для цитирования: Умпелева Т. В., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н. Биобанк как ключевой компонент сопровождения научных исследований во фтизиатрии и инфектологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3084. doi:10.15829/1728-8800-2021-3084

Biobank as a key component of supporting research in phthisiology and infectious diseases

Umpeleva T. V., Vakhrusheva D. V., Skorniyakov S. N.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. Yekaterinburg, Russia

Conducting fundamental and clinical research in the field of tuberculosis is an important step towards reducing related morbidity and mortality, but access to a sufficient number of high-quality samples required for research is an unsolved problem in Russia. This review is devoted to biobanking as a key component of modern research in personalized medicine, as well as to the status and prospects for developing this area in phthisiology and infectious diseases combined with tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, biobank, combined pathology, personalized medicine.

Relationships and Activities. The work was carried out within the state assignment № АААА-А18-118072390015-9.

Umpeleva T. V.* ORCID: 0000-0001-8014-1230, Vakhrusheva D. V. ORCID: 0000-0001-6085-6466, Skorniyakov S. N. ORCID: 0000-0003-0366-9634.

*Corresponding author:

tumpeleva@ya.ru

Received: 08/10-2021

Revision Received: 24/10-2021

Accepted: 28/10-2021

For citation: Umpeleva T. V., Vakhrusheva D. V., Skorniyakov S. N. Biobank as a key component of supporting research in phthisiology and infectious diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3084. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3084

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, НАСБИО — Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию, ТБ — Tuberculosis Biomarkers.

Введение

Первые коллекции тканей человека с целью обучения и проведения исследований начали со-

бирать ~150 лет назад, а термин “биобанк” в отношении использования биологического материала человека впервые был упомянут в мировой лите-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: tumpeleva@ya.ru

Тел.: +7 (903) 078-03-73

[Умпелева Т. В.* — к.б.н., в.н.с. отдела микробиологии и доклинических исследований, ORCID: 0000-0001-8014-1230, Вахрушева Д. В. — к.б.н., зав. отделом микробиологии и доклинических исследований, ORCID: 0000-0001-6085-6466, Скорняков С. Н. — д.м.н., зав. научно-клиническим отделом, ORCID: 0000-0003-0366-9634].

ратуре в 1996г, в публикации, посвященной факторам риска развития рака [1]. С тех пор наблюдается экспоненциальный рост числа исследований, посвященных вопросам биобанкирования [2], а сама область биобанкирования за эти годы существенно изменилась. Начинаясь с небольших университетских коллекций, создаваемых для определенных научных проектов, биобанки переросли в крупные организации, финансируемые государством или коммерческими структурами, появились и виртуальные биобанки, содержащие только информацию об образцах [3]. В первую очередь эта тенденция обусловлена развитием и внедрением в медицину современных технологий, которые открыли перспективы для ее выхода на принципиально новый уровень — уровень персонализированного подхода. Согласно современным представлениям, персонализированная медицина строится на нескольких столпах: “омиксные” технологии (геномика, протеомика, метаболомика, эпигеномика), системная медицина, биоинформатика и биобанки [4]. Биобанк как критически важный компонент персонализированной медицины является источником высококачественных биологических образцов, которые должны обеспечить проводимым медицинским исследованиям статистическую мощность для значимых выводов.

Занимая доминирующее место в области изучения онкологии человека [5, 6], биобанки постепенно становятся неотъемлемой частью современных исследований и в других областях медицины [3, 7, 8], в т.ч. в области инфекционных заболеваний [9-12].

Цель настоящего обзора — дать общее представление о биобанках и провести анализ состояния и перспектив развития этого направления во фтизиатрии и сочетанной с туберкулезом инфекционной патологии.

Методологические подходы. Проведен анализ публикаций на ресурсах eLibrary, Google, PubMed по ключевым словам: биобанк (biobank), туберкулез (tuberculosis), инфекционные заболевания (infection disease). Глубина поиска составила 10 лет. Общее число результатов поиска по использованным ключевым словам составило >1500 источников.

Работа выполнена в рамках государственного задания, Рег. N НИОКТРАААА-A18-118072390015-9.

Результаты

Определение, общие требования к организации биобанка

На сегодняшний день понятие “биобанк” еще не является полностью устоявшимся, в последние годы многими авторами и организациями были предложены разные определения, а сам термин имеет ряд синонимов: хранилище, биорепоzitорий, биологическая коллекция и другие. Согласно опре-

делению Международного сообщества по биологическим и экологическим репозиториям (ISBER — International society for biological and environmental repositories) “биобанк” — это официально сформированное физически существующее или виртуальное учреждение, которое может получать, обрабатывать, хранить и/или распространять образцы и/или пробы, а также ассоциированные с ними данные для применения в настоящий момент или в будущем [13]. Если первоначально термин “биобанк” применялся относительно хранения материала, полученного от человека, то сейчас это понятие расширилось и объединяет любые биологические образцы. По определению ISO (International Organization for Standardization) 20387 “Биотехнология — Биобанкинг — Общие требования для биобанкинга” биобанк — это организация, осуществляющая биобанкирование; в свою очередь биобанкирование — процесс сбора и хранения биологических образцов, включающий выполнение ряда процедур: процессинг, тестирование, анализ, распространение определенных биологических материалов, полученных от человека, животных, растений и микроорганизмов, и информации, с ними ассоциированной [14].

Среди различных классификаций наиболее общим является деление биобанков на популяционные и клинические. Популяционные биобанки направлены на сбор биологических образцов без определенных жестких критериев включения или исключения в отношении источников образцов. Цель таких коллекций — изучить роль индивидуальных генетических особенностей человека и воздействия внешних факторов на развитие заболеваний, путем объединения молекулярных данных с другими связанными данными (клиническими данными, результатами лабораторных тестов, данными изображений). Коллекции популяционных биобанков могут быть использованы для изучения популяционного иммунитета, что является важной составляющей эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Клинические биобанки ориентированы на определенные нозологические формы и создаются для возможности изучения патогенеза заболеваний и разработки новых терапевтических стратегий [2].

Возникая в разное время, в разных организациях и отраслях медицинской науки, каждый отдельный биобанк, даже при сборе одного и того же типа образцов, мог использовать свои стандарты сбора, хранения, характеристики образцов, что приводило к сложностям в использовании объединенных коллекций для проведения масштабных исследований и сопоставления результатов, полученных в отдельных лабораториях [15-17]. Поэтому унификация всех этапов работы с образцами является критически важным моментом в работе биобанков.

Важной вехой в стандартизации биобанкирования на международном уровне является выход в 2018г международного стандарта ISO 20387 “Биотехнология — Биобанкинг — Общие требования для биобанкинга”, который прописывает общую стратегию организации биобанка [14]. Любой биобанк должен включать ряд необходимых компонентов: компетентный персонал, инфраструктуру (помещения, оборудование для хранения, аналитики, контроля), образцы (цельная кровь и компоненты, ткани, дезоксирибонуклеиновая кислота и др.), данные, характеризующие образцы и источники образцов, этический компонент (добровольное информированное согласие), систему контроля качества [18]. Стандарты регламентируют минимальные требования, которые должны выполняться при создании биобанков, однако они не могут учесть все особенности, характерные для каждой области медицины, поэтому каждый конкретный биобанк, основываясь на международных стандартах, должен выстраивать свою тактику работы, разрабатывая свой набор стандартов выполнения процедур (СОП — Стандартная Операционная процедура). В 2018г в России была создана национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию — НАСБИО. Цель организации — объединение усилий специалистов в области биобанкирования для развития сети биобанков в России. Одним из важных аспектов деятельности НАСБИО является проведение обучающих мероприятий по биобанкированию [19, 20].

Один из первостепенных вопросов, который необходимо решить при создании или развитии уже существующего биобанка — это его назначение (миссия). Коллекции образцов должны не просто храниться, они должны быть востребованы пользователями в ближайшем времени или отдаленной перспективе. Для этого необходимо выяснить потребности будущих клиентов биобанка, определить спектр задач, которые будут решаться с использованием коллекций биобанка. Выбор требуемых типов образцов задает алгоритмы работы и, соответственно, определяет всю работу будущего биобанка.

Биобанкирование во фтизиатрии

На сегодняшний день в мире существует лишь небольшое количество биобанков, связанных с *M. tuberculosis*, большинство коллекций биологического материала хранятся либо в больницах, либо в клинических и исследовательских лабораториях, часто в сочетании с другими видами возбудителей инфекционных заболеваний. Ряд организаций, имеющих такие коллекции биообразцов, создают большие консорциумы, которые осуществляют помощь в развитии исследований в этой области [21]. Один из таких консорциумов — MARK-TB (Markedly Accelerating Research with Knowledge of Tuberculosis Biomarkers,) ранее известный как Consortium for

TB Biomarkers (CTB2), в который входит ряд организаций: Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance), TB (Tuberculosis Biomarkers) Trials Consortium и AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome) Clinical Trials Group. Данный биобанк был создан для ускорения разработки новых лекарств и методов лечения туберкулеза путем исследования биомаркеров. Согласно планам, в этом коллективном биобанке будут храниться биологические образцы от 1 тыс. взрослых пациентов, которые в долгосрочной перспективе могут использоваться исследовательским сообществом по проблеме туберкулеза. Коллекция образцов включает цельную кровь, плазму, мочу, мокроту, рибонуклеиновую кислоту, выделенную из цельной крови [22].

В России на сегодняшний день отсутствует комплексный подход к сбору образцов от больных туберкулезом. Нет стандартизации процессов сбора, хранения, паспортизации образцов. Биологические образцы могут храниться в отдельных лабораториях, однако нет доступной информации о биообразцах из разных лабораторий. Не уточнены направления формирования биоколлекций для обеспечения приоритетных направлений развития научно-исследовательских работ и эпидемиологического мониторинга туберкулеза и других социально-значимых инфекций.

В последние годы в России заболеваемость и смертность населения от туберкулеза снижается [23], однако наблюдается рост частоты регистрации случаев заболевания, вызванного возбудителем с лекарственной устойчивостью [24]. В связи с этим постулат персонализированной медицины “лечить определенного пациента, определенное время и определенными лекарственными препаратами” становится все более актуальным. Особенности индивидуальной клинической картины заболевания в совокупности с геномными характеристиками микобактерий должны стать основой для формирования персонифицированного подхода в лечении больных туберкулезом. В соответствии с этим роль биобанков заключается в создании коллекций, предназначенных для изучения генетических особенностей человека, обуславливающих его восприимчивость к заболеванию туберкулезом, и предикторов неблагоприятных исходов, а также зависимости между индивидуальным фенотипом или генотипом пациента и его специфическим ответом на противотуберкулезную терапию [25]. Учитывая быстрое формирование устойчивости *M. tuberculosis* к новым противотуберкулезным препаратам, создаваемые коллекции биобанка должны позволить проводить оперативный поиск молекулярных механизмов устойчивости возбудителя к этим препаратам.

Также актуальной проблемой российской фтизиатрии является коморбидность — сочетание ту-

беркулеза и других патологий как инфекционной (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфекция, вирусные гепатиты) [26], так и неинфекционной природы (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, диабет и др.) [27, 28]. Установлено, что каждое дополнительное заболевание вносит свою специфику в течение туберкулезного процесса, отмечается взаимное утяжеление течения заболеваний, и туберкулез может длительное время оставаться не распознанным, поздно диагностированным [29, 30].

Учитывая возможность коморбидности, а также тот факт, что идеальный тип образца для поиска надежных биомаркеров туберкулеза до сих пор неизвестен, биобанк во фтизиатрии должен включать комплекс коллекций: не только культуры *M. tuberculosis*, но и образцы различных тканей и биологических жидкостей пациентов. Если говорить о сочетанной патологии ВИЧ-туберкулез, то важность сбора комплексной коллекции обусловлена тем, что некоторые ткани организма (лимфоидная ткань, ткань кишечника, ткани центральной нервной системы) являются резервуарами вируса, в которых продолжается его репликация несмотря на проводимую антиретровирусную терапию и неопределяемую стандартными методами вирусную нагрузку в крови [31, 32]. Коллекция биобанка может стать основой для проведения исследований, направленных на изучение взаимодействия различных ассоциаций микроорганизмов с организмом человека, причем не только патогенных, но и представителей естественной микробиоты человека [12].

Помимо диагностики и лечения, понимание путей передачи возбудителя и ее предотвращения является важной составляющей стратегий борьбы с туберкулезом, наиболее полную картину можно получить только при объединении данных классических эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований [33–36]. В России такой подход пока отсутствует, а единичные исследования, проведенные в разных регионах, с использованием разных подходов и технологий генотипирования (MIRU-VNTR — *Mycobacterial interspersed repetitive units — variable number of tandem repeats*, сполитипирования, полногеномного секвенирования и их сочетаний), с отсутствием полных дан-

ных об источниках образцов, не позволяют эффективно управлять эпидемическим процессом [37–40]. Учитывая огромную территорию РФ, создание сети биобанков, работающих по единым стандартам, должно стать основой для проведения научных исследований во фтизиатрии, а также молекулярно-эпидемиологического мониторинга туберкулеза и сочетанных с ним инфекций [41]. Интеграция результатов полногеномного секвенирования *M. tuberculosis* с Федеральным регистром больных туберкулезом может явиться мощным инструментом, позволяющим отслеживать реальные пути трансмиссии возбудителя и управлять эпидемическим процессом.

Заключение

Биобанкирование является одним из современных и быстроразвивающихся направлений в медицине. Важность создания коллекций высококачественных биообразцов можно считать залогом успешных и достоверных результатов исследований в различных отраслях медицинской науки, включая фтизиатрию и инфектологию. Учитывая многогранность вопросов, поставленных перед фтизиатрией в настоящее время (проблемы диагностики и профилактики туберкулеза, рост лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, коморбидность) коллекция биобанка должна быть комплексной, т.е. содержать как культуры возбудителя туберкулеза, так и различные биообразцы (цельная кровь, сыворотка, моча, мокрота, операционный материал и другие), полученные от больных туберкулезом. Чтобы учесть предполагаемые особенности сочетания генотип/фенотип хозяина-патогена, которые можно встретить в различных регионах РФ, а также принимая во внимание большие расстояния между регионами, необходимо создание сети биобанков, работающих по единым стандартам. Доступность собранных биообразцов для широкого круга исследователей, работающих в этих областях, должны стимулировать проведение научных исследований и повысить их качество.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания, рег. № НИОКТР АААА-А18-118072390015-9.

Литература/References

- Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med (Berl)*. 1996;74(6):297-312. doi:10.1007/BF00207507.
- Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, et al. Biobanking in health care: evolution and future directions. *J Transl Med*. 2019;17(1):172. doi:10.1186/s12967-019-1922-3.
- Garcia M, Downs J, Russell A, et al. Impact of biobanks on research outcomes in rare diseases: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):202. doi:10.1186/s13023-018-0942-z.
- Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation: Overview. *EPMA J*. 2016;7(1):4. doi:10.1186/s13167-016-0053-7.
- Patil S, Majumdar B, Awan KH, et al. Cancer oriented biobanks: A comprehensive review. *Oncol Rev*. 2018;12(1):357. doi:10.4081/oncol.2018.357.
- Sidorenkov G, Nagel J, Meijer C, et al. The OncoLifeS data-biobank for oncology: a comprehensive repository of clinical data, biological samples, and the patient's perspective. *J Transl Med*. 2019;17(1):374. doi:10.1186/s12967-019-2122-x.

7. Hanif Z, Sufiyan N, Patel M, et al. Role of biobanks in transplantation. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;28:30-3. doi:10.1016/j.amsu.2018.02.007.
8. Mercuri A, Turchi S, Borghini A, et al. Nitrogen biobank for cardiovascular research. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(3):253-9. doi:10.2174/1573403x113099990035.
9. Betsou F, Parida SK, Guillemin M. Infectious diseases biobanking as a catalyst towards personalized medicine: Mycobacterium tuberculosis paradigm. *Tuberculosis (Edinb)*. 2011;91(6):524-32. doi:10.1016/j.tube.2011.07.006.
10. Branković I, Malogajski J, Morré SA. Biobanking and translation of human genetics and genomics for infectious diseases. *Appl Transl Genom*. 2014;3(2):30-5. doi:10.1016/j.atg.2014.04.001.
11. Müller H, Dagher G, Loibner M, et al. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of standardization, biosafety, biosecurity, and data management. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;65:45-51. doi:10.1016/j.copbio.2019.12.004.
12. Wood MR, Yu EA, Mehta S. The human microbiome in the fight against tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(6):1274-84. doi:10.4269/ajtmh.16-0581.
13. ISBER Best Practices: Recommendations for repositories. LD Campbell (ed). 4th edition. ISBER. 2018:103.
14. Beuth Verlag. ISO 20387:2018-08 Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. 2018.
15. Capocasa M, Anagnostou P, D'Abramo F, et al. Samples and data accessibility in research biobanks: an explorative survey. *Peer J*. 2016;4:e1613. doi:10.7717/peerj.1613.
16. Doucet M, Becker KF, Björkman J, et al. Quality Matters: 2016 Annual conference of the national infrastructures for biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(3):270-6. doi:10.1089/bio.2016.0053.
17. Ransohoff DF, Gourlay ML. Sources of bias in specimens for research about molecular markers for cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):698-704. doi:10.1200/JCO.2009.25.6065.
18. Ciaburri M, Napolitano M, Bravo E. Business planning in biobanking: How to implement a tool for sustainability. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(1):46-56. doi:10.1089/bio.2016.0045.
19. Drapkina OM. Russian National Association of Biobanks and Biobanking Specialists — a tool for integrating Russian biobanks and increasing the efficiency of biomedical research. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2757. (In Russ.) Драккина О.М. Российская "Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию" — инструмент интеграции российских биобанков и повышения эффективности биомедицинских исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2757. doi:10.15829/1728-8800-2020-2757.
20. Anisimov SV, Meshkov AN, Glotov AS, et al. National Association of Biobanks and Biobanking Specialists: New Community for Promoting Biobanking Ideas and Projects in Russia. *Biopreservation and Biobanking*. 2021;73-82. doi:10.1089/bio.2020.0049.
21. Swanepoel C, Snyders C, Isaacs S, et al. Biomarker discovery for diagnosis and treatment of tuberculosis: a role for biobanking? *J Biorepos Sci Appl Med*. 2015;3(1):47-56. doi:10.2147/BSAM.S64571.
22. Markedly Accelerating Research with Knowledge of Tuberculosis Biomarkers <https://www.mark-tb.org/>. (05 Okt 2021).
23. Nechaeva OB. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15-24. (In Russ.) Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2018;96(8):15-24. doi:10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
24. Burmistrova IA, Samoylova AG, Tyulkova TE, et al. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(1):54-61. (In Russ.) Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. и др. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020;98(1):54-61. doi:10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61.
25. Mahomed S, Padayatchi N, Singh J, et al. Precision medicine in resistant Tuberculosis: Treat the correct patient, at the correct time, with the correct drug. *J Infect*. 2019;78(4):261-8. doi:10.1016/j.jinf.2019.03.006.
26. Nechaeva OB. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):7-17. (In Russ.) Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019;97(11):7-17. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
27. Gelberg IS, Alekso EN, Volf SB, et al. Description of the course of multiple drug resistant tuberculosis and efficacy of its treatment in the patients with confounding factors. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):51-2. (In Russ.) Гельберг И.С., Алекс Е.Н., Вольф С.Б. и др. Характеристика туберкулезного процесса с множественной лекарственной устойчивостью и эффективность его лечения у пациентов при наличии отягчающих факторов. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019;97(6):51-2. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-6-51-52.
28. Kazimirova NE, Artemiev AM, Amirova ZR, et al. Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various comorbidities. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(6):61-2. (In Russ.) Казимирова Н.Е., Артемьев А.М., Амирова З.Р. и др. Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019;97(6):61-2. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62.
29. Borodulina EA, Vdoushina ES, Kuznetsova AN, et al. Features of concomitant HIV/tuberculosis diseases with fatal outcomes. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019;11(4):70-8. (In Russ.) Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Кузнецова А.Н. и др. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулёз) при летальных исходах. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019;11(4):70-8. doi:10.22328/2077-9828-2019-11-4-70-78.
30. Kolpakova T. The problem of comorbidity in the clinic of pulmonary tuberculosis. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2011;2(78):48-51. (In Russ.) Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза. *Бюллетень ВЦНЦ СО РАМН*. 2011;2(78):48-51.
31. Rose R, Nolan DJ, Maidji E, et al. Eradication of HIV from tissue reservoirs: challenges for the cure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(1):3-8. doi:10.1089/AID.2017.0072.
32. Denton PW, Sogaard OS, Tolstrup M. Impacts of HIV cure interventions on viral reservoirs in tissues. *Front Microbiol*. 2019;10:1956. doi:10.3389/fmicb.2019.01956.
33. Murray M, Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge. *Bull World Health Organ*. 2002;80(6):477-82.
34. Pourastadi M, Rashedi J, Poor BM, et al. Tuberculosis control and role of molecular epidemiology studies in Iran: A Systematic Review. *Tanaffos*. 2017;16(3):190-200.
35. Talarico S, Silk B, Shaw B, Cilnis M. Whole-genome sequencing for investigation of recent TB transmission in the United States. A training module <https://www.cdc.gov/tb/programs/genotyping/default.htm>. (05 Okt 2021).

36. Vluggen C, Soetaert K, Groenen G, et al. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Brussels, 2010-2013. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172554. doi:10.1371/journal.pone.0172554.
37. Mokrousov I, Vyazovaya A, Solovieva N, et al. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation. *BMC. Microbiol.* 2015;15:279. doi:10.1186/s12866-015-0613-3.
38. Pasechnik O, Dymova MA, Stasenko VL, et al. Molecular & genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the southern part of West Siberia. *Indian J Med Res.* 2017;146:49-55. doi:10.4103/ijmr.IJMR_162_16.
39. Sinkov V, Ogarkov O, Mokrousov I, et al. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018;19:762. doi:10.1186/s12864-018-5162-3.
40. Umpeleva T, Belousova K, Golubeva L, et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* in the "closed" Russian town with limited population migration. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104174. doi:10.1016/j.meegid.2020.104174.
41. Semenenko TA, Anan'ina YuV, Boev BV, Gintsburg AL. Banks of biological resources in the system of basic epidemiological and clinical studies. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;10:5-9. (In Russ.) Семенов Т.А., Ананьина Ю.В., Боев Б.В., Гинцбург А.Л. Банки биологических ресурсов в системе фундаментальных эпидемиологических и клинических исследований. *Журнал "Вестник РАМН"*. 2011;10:5-9.