



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации: генетическая детерминация семейства Weijing, патогенез вирулентности и эволюция множественной лекарственной устойчивости

Введение в проблематику глобальной и национальной эпидемиологии туберкулеза

Туберкулез, вызываемый комплексом *Mycobacterium tuberculosis*, продолжает оставаться одной из наиболее разрушительных инфекционных угроз для глобального общественного здравоохранения. Несмотря на беспрецедентные усилия международных организаций и национальных правительств, направленные на реализацию стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «End TB», эпидемиологический ландшафт претерпевает глубокие и зачастую непредсказуемые качественные трансформации. Глобальные отчеты ВОЗ за 2023, 2024 и 2025 годы констатируют, что туберкулез вновь занял позицию ведущей причины смертности от единичного инфекционного агента, обойдя по этому показателю COVID-19, а также стал ключевым фактором летальности среди лиц, живущих с ВИЧ, и главной причиной смертей, связанных с антимикробной резистентностью.¹ В 2023 году в мире было зарегистрировано около 10,8 миллиона новых случаев заболевания и 1,25 миллиона смертей, а в 2024 году заболеваемость составила 10,7 миллиона человек при 1,23 миллиона летальных исходов.²

На фоне этой глобальной картины эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации демонстрирует сложный, многовекторный парадокс. С одной стороны, страна является одним из мировых лидеров по темпам снижения абсолютных и относительных показателей классической, лекарственно-чувствительной заболеваемости и смертности, успешно нивелируя последствия эпидемического кризиса 1990-х годов.⁵ С другой стороны, Российская Федерация остается в числе стран с



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

наиболее тяжелым бременем множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивости возбудителя, занимая четвертое место в мире по абсолютному числу новых случаев МЛУ/РУ-ТБ, на долю которых в 2023 году пришлось 7,3% от общемирового показателя.⁸

Фундаментальной основой этого эпидемиологического сдвига является популяционная структура возбудителя на территории России, которая характеризуется абсолютным доминированием генетического семейства Beijing (Lineage 2 — Восточно-Азиатская линия).¹⁰ Данный генотип демонстрирует феноменальный эволюционный успех, обусловленный сложным комплексом факторов вирулентности, высокой трансмиссивностью и уникальной способностью к формированию лекарственной устойчивости без критической потери биологического фитнеса (жизнеспособности).¹⁰ Козволюция *M. tuberculosis* генотипа Beijing, агрессивных протоколов химиотерапии и социально-демографических факторов сформировала в России уникальный микробиологический биоценоз. В этом биоценозе классические подходы к терапии все чаще сталкиваются с непреодолимыми барьерами, что требует радикального пересмотра клинических и эпидемиологических парадигм с опорой на методы полногеномного секвенирования и персонализированной медицины.

Настоящий аналитический отчет представляет собой исчерпывающее исследование эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации. Документ интегрирует макроэпидемиологическую статистику, результаты математического моделирования, данные высокоразрешающей молекулярной эпидемиологии, анализ патогенетических механизмов гипервирулентности клонов семейства Beijing, а также оценку актуальных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ 2024 года по преодолению барьеров в терапии резистентных форм инфекции.

Макроэпидемиологическая динамика и статистическое моделирование в Российской Федерации (2000–2025 гг.)

Эволюция количественных показателей бремени туберкулеза в России за последние два десятилетия отражает колоссальные усилия государственной системы здравоохранения по восстановлению эффективного фтизиатрического контроля. Исторические данные Всемирного банка и официальные отчеты профильных институтов демонстрируют, что средний показатель заболеваемости туберкулезом в период с 2000 по 2023 год составлял 72,88 случая на 100 тысяч населения, колеблясь от пиковых значений в 95 случаев в начале века до исторического минимума в последние годы.¹³

Трансформация интенсивных показателей



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

Анализ официальной статистики выявляет устойчивый нисходящий тренд общих эпидемиологических маркеров. В 2009 году показатель заболеваемости находился на уровне 82,6 на 100 тысяч населения, а смертность составляла 16,7 на 100 тысяч.⁶ К 2022 году заболеваемость снизилась более чем на 62,4%, составив 31,1 на 100 тысяч населения, а смертность упала на 77,2% до 3,8 на 100 тысяч.⁶ В 2023 году эта положительная динамика сохранилась: заболеваемость сократилась относительно 2015 года на 48,7%, составив 29,6 случая на 100 тысяч населения (по оценкам некоторых баз данных Всемирного банка — 38 на 100 тысяч с учетом корректировок), а смертность снизилась до 3,6 случая на 100 тысяч человек.¹⁵

Российская Федерация включена ВОЗ в список трех глобальных стран особого мониторинга (watchlist), демонстрирующих наиболее значительный прогресс на пути к достижению целевых показателей стратегии «End TB». Согласно отчетам ВОЗ 2024 и 2025 годов, Россия достигла кумулятивного снижения смертности от туберкулеза (среди ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных лиц) на 58% в период с 2015 по 2023 год, а к 2024 году этот показатель чистого снижения достиг 61%, что максимально приближает страну к промежуточному рубежу ВОЗ в 75%.⁵

Эпидемиологический индикатор	Показатель 2009 г.	Показатель 2015 г.	Показатель 2022-2023 гг.	Оценка динамики и тренда
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	82,6	~57,7	29,6 – 31,1	Снижение более чем на 60% от пиковых значений
Смертность (на 100 тыс. населения)	16,7	9,2	3,6 – 3,8	Снижение на 77% (в сравнении с 2009 г.)
Доля МЛУ-ТБ среди впервые	13,0%	Нет точных	33,2% (данные	Рост более чем в 2,5 раза,



выявленных		данных	2021 г.)	формирование угрозы
Удельный вес МЛУ-ТБ в «бациллярном ядре»	Н/Д	Н/Д	56,9% (данные 2021 г.)	Критическая аккумуляция резистентного резервуара
Ко-инфекция ВИЧ/ТБ среди новых случаев	5,5%	Н/Д	25,1% (данные 2021 г.)	Экспоненциальный рост, утяжеление патогенеза

Особого внимания заслуживают успехи региональных систем здравоохранения. Например, в Москве за десятилетие к 2023 году заболеваемость туберкулезом среди детей сократилась в 10 раз, составив не более 1–2 случаев на 100 тысяч детского населения, что почти в три раза ниже среднероссийского показателя. В 2023 году иммунологический скрининг охватил более 1,9 миллиона несовершеннолетних в столице.¹⁶ В Республике Татарстан в 2025 году заболеваемость снизилась до 16,3 на 100 тысяч населения (значительно ниже федерального уровня), заболеваемость среди детей составила 2,8 на 100 тысяч, а смертность упала до 1,2 на 100 тысяч. Важнейшим достижением в этом регионе стало сокращение числа пациентов с тяжелой деструктивной формой — фиброзно-кавернозным туберкулезом — более чем в три раза за последние пять лет.¹⁷

Качественная реструктуризация заболеваемости и финансовые разрывы

Несмотря на триумф в снижении общих показателей, качественная структура заболеваемости стремительно ухудшается. Ключевой проблемой становится растущая множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ). Если в 2009 году доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных пациентов составляла 13,0%, то к 2021 году этот показатель возрос до 33,2%.⁶ Еще более тревожной является ситуация среди хронических больных: в контингенте бактериовыделителей (так называемом «бациллярном ядре») доля



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

пациентов с микобактериями, устойчивыми как минимум к изониазиду и рифампицину, достигла 56,9%.⁶ В 2023 году охват тестированием на устойчивость к рифампицину среди бактериологически подтвержденных случаев туберкулеза легких возрос до 79% (по сравнению с 62% в допандемийном 2019 году), что позволило выявить комбинированное число случаев МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ на уровне 188 666 человек, что составляет около 5,5% от числа протестированных в глобальном масштабе.⁹

Существенным барьером в преодолении этой ситуации остается дефицит финансирования. Глобальный доклад по туберкулезу 2023 года и последующие данные подчеркивают, что мировое финансирование противотуберкулезной помощи, исследований и разработок обеспечено лишь на 50% от целевого показателя.¹⁹ Из необходимых 5 миллиардов долларов США на инновации выделяется лишь около 1,2 миллиарда.³ В странах с низким и средним уровнем дохода на внутренние источники финансирования (где Россия, наряду с Бразилией, Китаем, Индией и ЮАР, обеспечивает львиную долю — 64% или 3,1 млрд долларов) ложится основная нагрузка, однако этих средств недостаточно для обеспечения полного охвата дорогостоящим лечением МЛУ-ТБ.³ По всему миру лечение получали лишь 84% нуждающихся, а профилактическую терапию — только 52% контактных лиц.¹⁹ В условиях широкого распространения МЛУ-ТБ в России, классическая химиопрофилактика изониазидом становится неэффективной, оставляя контактных лиц без превентивной защиты.⁶

Прогностическое математическое моделирование

Для понимания будущих тенденций российскими исследователями было проведено математическое моделирование с использованием статистического программирования в среде R (с пакетом *bsts* для прогнозирования временных рядов) и SPSS. Оценка данных за период с 2009 по 2021 год показала различные коэффициенты регрессии для заболеваемости (0,0098) и смертности (0,0002).²¹

Моделирование учитывало охват населения профилактическими скрининговыми (флюорографическими) осмотрами. При базовом сценарии (сохранение охвата на уровне 75–78%) прогноз на период с 2022 по 2026 год предсказывает ежегодное снижение общей заболеваемости со средней скоростью 23,1%, заболеваемости детей — на 15,6%, а смертности — на 6,0% в год.²¹ В абсолютных цифрах базовая модель прогнозирует снижение заболеваемости с 26,31 на 100 тысяч в 2022 году до 22,07 в 2023 году и 13,4 к 2025 году.²¹ Оптимистичный сценарий (резкое увеличение охвата до 82–88%) и консервативный сценарий (снижение охвата до 47–63% из-за последствий пандемии COVID-19) демонстрируют сопоставимые векторы снижения, что указывает на высокую инерционность эпидемического процесса и необратимость тренда на снижение классического туберкулеза.²¹ Однако эти макромоделли не в полной мере отражают микрорезволюционные процессы: накопление высокорезистентных клонов может



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

существенно замедлить элиминацию инфекции в долгосрочной перспективе, превращая туберкулез из массового в редкое, но крайне тяжелое и трудноизлечимое заболевание.

Молекулярная эпидемиология и популяционная структура: Абсолютная экспансия генотипа Beijing (Lineage 2)

Эволюция *M. tuberculosis* в последние десятилетия неразрывно связана с глобальной диссеминацией генотипа Beijing, который является основным компонентом Восточно-Азиатской эволюционной линии (Lineage 2, L2).¹⁸ Впервые описанные в 1995 году, штаммы этого семейства в настоящее время доминируют в Азии и Восточной Европе, причем именно в странах бывшего Советского Союза их распространение приобрело характер полномасштабной генетической экспансии.²⁴

В Российской Федерации генотип Beijing практически вытеснил автохтонные (местные) штаммы других генетических линий, таких как Euro-American (Lineage 4), формируя монолитную популяционную структуру патогена.¹⁸ Многочисленные региональные исследования демонстрируют беспрецедентный уровень проникновения этого генотипа в популяцию больных.

В Северо-Западном федеральном округе масштабное исследование 497 изолятов от впервые выявленных пациентов показало, что генотип Beijing присутствует в 57,5% случаев. При этом половина всех выявленных штаммов Beijing обладала множественной лекарственной устойчивостью.¹⁸ В Поволжье, согласно данным репрезентативной выборки из Самарской области (анализ 2348 изолятов), доля семейства Beijing достигла 72%, что сопровождалось массовым выявлением возбудителей с профилем пре-ШЛУ и ШЛУ.¹⁰

Аналогичная картина наблюдается на Европейском Севере России. Молекулярно-генетическое исследование популяции микобактерий в Архангельской области выявило, что общая распространенность генотипа Beijing возросла с 39,3% в 1998 году до 67,0% в 2018 году ($P < 0,001$).²⁶ В этом же исследовании было статистически доказано, что штаммы Beijing ассоциированы с МЛУ/пре-ШЛУ в десятки раз чаще, чем изоляты не-Beijing генетики (47,5% против 6,9%, отношение шансов = 12.19, $P = 0.0013$).²⁷

Обширные межрегиональные исследования (охватившие более 1042 изолятов из Северо-Запада, Урала, Сибири и Дальнего Востока) подтверждают доминирование Beijing во всех субъектах (от 50% до 72%) и его прямую корреляцию с МЛУ-ТБ ($P = 0.0003$).³¹ Таким образом, генотип Beijing в России эволюционировал из просто одного из циркулирующих клонов в главный драйвер поддержания эпидемии, обладающий высочайшим уровнем



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

адаптации к терапевтическому давлению.

Внутривидовая эволюция генотипа Beijing: Дихотомия древних и современных сублиний

Генетическое семейство Beijing не является гомогенным; его внутренняя структура представляет собой сложную филогенетическую сеть. В основе классификации лежит разделение семейства на «древнюю» (ancient/ancestral) и «современную» (modern) сублинии.¹² Дифференциация осуществляется с использованием комплекса молекулярных маркеров, включая наличие или отсутствие инсерционной последовательности IS1547, делеции в регионе RD181, локуса NTF, а также однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах *mutT2* и *mutT4*, обеспечивающих контроль точности репликации ДНК.¹⁸

Предполагается, что современные штаммы эволюционировали из предковых линий, приобретя ряд генетических изменений, обеспечивших им значительные селективные преимущества. В ходе биоинформатического анализа полногеномных данных более 1000 изолятов было установлено, что современные штаммы несут 44 уникальных SNP и две короткие геномные делеции, отсутствующие у древних клонов.¹² Эти изменения включают мутации со сдвигом рамки считывания в 4 генах и 19 несинонимичных SNP в высококонсервативных кодонах, что привело к функциональным изменениям в экспрессии генов, вовлеченных в регуляторные сети патогена.¹²

Экспериментальные исследования на животных моделях (пульмонарная инфекция у мышей) и в культурах макрофагов подтверждают, что представители современной сублинии в большинстве случаев демонстрируют значительно более высокий уровень агрессивности, вирулентности и патогенности по сравнению со своими предками.³² Они вызывают более тяжелое поражение паренхимы легких, способствуют быстрой некротизации инфицированных тканей и активнее сопротивляются фагоцитозу.³⁴

Однако представление о том, что все древние сублинии обладают низким патогенным потенциалом, оказалось ошибочным. В азиатской части Российской Федерации были выявлены уникальные эпидемиологические паттерны. В частности, древние штаммы формируют два значимых кластера: 1071-32 (ранняя древняя сублиния 2 с делецией RD181) и 14717-15 (ранняя древняя сублиния 1 с интактным участком RD181).³¹ Обе эти группы, вопреки ожиданиям, оказались жестко ассоциированы с МЛУ и ШЛУ.³¹

Дальнейшее изучение на модели мышей линии C57BL/6 выявило контрастные свойства этих кластеров. Штамм 6691 из кластера 1071-32, распространенный в Сибири (Омск) и на постсоветском пространстве с низкой частотой, продемонстрировал ожидаемо низкую вирулентность, что согласуется с теорией о снижении фитнеса при накоплении



множественных мутаций резистентности.³⁵ В разительном контрасте с ним, изоляты кластера 14717-15 (штамм 396), доминирующие в Республике Бурятия (Дальний Восток) с распространенностью около 16%, показали беспрецедентный уровень гипервирулентности.³¹ Группа мышей, инфицированная этим древним штаммом, продемонстрировала самую высокую смертность, критическую потерю массы тела, запредельную бактериальную нагрузку в легких и тяжелейшие деструктивные изменения, превзойдя по степени летальности даже печально известный современный российский эпидемический клон B0/W148.³⁵ Полногеномное секвенирование выявило у штаммов кластера 14717-15 специфические SNP в 40 генах, включая ген *PPE18*, ассоциированный с уклонением от иммунного ответа, а также в генах *mmpS3*, *pks7* и *fadE17*, участвующих в метаболической адаптации микобактерий.³⁵ Фенотип штамма 14717-15 с его укороченной лаг-фазой *in vitro* и тотальной летальностью *in vivo* иллюстрирует, что длительная адаптация древних клонов к коренным популяциям хозяев может порождать гипервирулентные эндемичные варианты, представляющие локальную, но чрезвычайно высокую эпидемиологическую угрозу.³⁵

Сублиния / Кластер Beijing	Распространенность в регионах РФ	Уровень вирулентности (in vivo модели)	Ассоциация с МЛУ	Молекулярные маркеры и особенности
Modern B0/W148	Повсеместно, до 70% в Сибири	Высокая / Гипервирулентность	>85 - 100%	MIRU26/QUB-26 сигнатура, типы 100-32, 4737-32
Modern Central Asian/Russian	Повсеместно, до 66,7% на Северо-Западе РФ	Умеренная / Варьирующая	~40 - 50%	Тип 94-32. Гетерогенная группа
Modern CAO (Central Asia	Кузбасс, Урал,	Высокая	Почти 100%	Субкластер типа 94-32,



Outbreak)	Казахстан			ассоциирован с ВИЧ/ТБ
Ancient 14717-15 (Early ancient 1)	Бурятия, Дальний Восток (16%)	Сверхвысокая (максимальная летальность)	Строгая (МЛУ/ШЛУ)	Интактный RD181, SNP в гене PPE18
Ancient 1071-32 (Early ancient 2)	Сибирь (Омск), спорадически в Евразии	Низкая (классическая потеря фитнеса)	100%	Делеция RD181, множественные мутации резистентности

Эпидемический клон B0/W148: Молекулярный профиль и фенотипическая агрессивность

Центральным драйвером поддержания и распространения МЛУ-ТБ в России является клон B0/W148. Эта генетическая группа, относящаяся к современной сублинии Beijing, по праву заслужила статус «успешного российского клона».²⁸

Клон B0/W148 изначально был идентифицирован методом IS6110-RFLP типирования по характерному «двойному бенду» в верхней части рестрикционного профиля.³⁸ Внедрение более быстрого и стандартизированного метода MIRU-VNTR типирования (анализ варибельного числа tandemных повторов по 24 локусам) позволило точно сопоставить этот клон с цифровыми профилями. В базе данных MIRU-VNTR клон B0/W148 формирует плотный дендрограмный кластер, однозначно распознаваемый по специфической сигнатуре в высоковарибельных локусах MIRU26 и QUB-26, и представлен преимущественно профилями 100-32 и 4737-32.¹⁸

Распространенность B0/W148 поражает воображение. Зародившись, предположительно, в Сибири, где его доля среди всех штаммов Beijing может достигать 70%, клон распространился по всему постсоветскому пространству.²⁸ В Северо-Западном федеральном округе, а также в Карелии, Коми и Калининградской области доля изолятов B0/W148 стабильно превышает треть от всей популяции Beijing.¹⁸ Ретроспективные



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

исследования показывают, что именно этот клон в два раза увеличил свое присутствие в Архангельской области всего за двадцать лет (с 11,2% в 1998 г. до 20,5% в 2018 г.).²⁶

Агрессивность в моделях *in vitro* и *in vivo*

Успех B0/W148 определяется его высокой биологической агрессивностью. В экспериментах на культуре макрофагоподобных клеток человека (модель THP-1) и в мышинных перитонеальных макрофагах изоляты B0/W148 продемонстрировали беспрецедентную жизнеспособность, значительно превосходя не только штаммы других генетических семейств (LAM, Ural), но и другие варианты самого генотипа Beijing.³⁴

Ключевой механизм патогенности B0/W148 заключается в его способности вызывать некроз инфицированных макрофагов, что способствует высвобождению бактерий и их диссеминации, избегая уничтожения в фаголизосомах.³⁹ Более того, российские изоляты B0/W148 обладают способностью модулировать экспрессию цитокинов хозяина, подавляя выработку провоспалительного фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) с течением времени и одновременно индуцируя высокий уровень секреции интерлейкина-10 (IL-10), который обладает мощным иммуносупрессивным действием, парализуя клеточный Т-лимфоцитарный ответ.³⁹

Абсолютная ассоциация с МЛУ-ТБ

Помимо высокой вирулентности, клон B0/W148 является неоспоримым маркером множественной лекарственной устойчивости. Во всех крупных региональных исследованиях наблюдается феноменальная корреляция: МЛУ встречается среди штаммов B0/W148 значительно чаще, чем в других группах. На Северо-Западе РФ 85,7% всех штаммов B0/W148 обладали МЛУ, а в специфическом кластере 4737-32 уровень МЛУ достиг 100%.¹⁸ Аналогично, в Архангельской популяции 100% изолятов B0/W148 являлись полирезистентными.²⁶ Сочетание гипертрансмиссивности, иммуносупрессивных свойств и абсолютной резистентности делает клон B0/W148 идеальным патогеном, способным поддерживать эпидемию даже в условиях жесткого терапевтического прессинга.¹⁸

Клада Central Asian/Russian и генетический кластер CAO

Второй крупной группировкой современной сублинии Beijing на территории России является клада Central Asian/Russian. В отличие от монолитного клона B0/W148, эта группа обладает высокой генетической гетерогенностью. Анализ 24-локусных MIRU-VNTR профилей показывает, что доминирующим в этой кладе является профиль 94-32, который формирует обширные кластеры (например, 75 штаммов в выборке Северо-Запада РФ).¹⁸ В отдельных регионах, таких как Вологодская область, доля этой клады достигает 66,7% от



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

всей популяции Beijing, а в Сибири (Омск) ее преобладание, вероятно, связано с трансграничным переносом из соседнего Казахстана, где тип 94-32 также является абсолютно доминирующим (более 63% изолятов).²⁴

Кластер 94-32 характеризуется смешанным профилем резистентности: он включает как полностью чувствительные, так и МЛУ-штаммы примерно в равных пропорциях (по 44% на Северо-Западе).¹⁸ Чувствительные изоляты других типов этой клады (например, 97-32, 94-15, 9391-32) также встречаются довольно часто.¹⁸ В экспериментах *in vivo* штаммы Central Asian/Russian часто демонстрируют стабилизированное течение инфекции и менее выраженное поражение органов по сравнению со штаммами B0/W148 или некластеризованными высокоагрессивными изолятами.⁴²

Однако внутри этой гетерогенной клады выделяется субкластер CAO (Central Asia Outbreak). Генетически он относится к типу 94-32, но эпидемиологически и клинически ведет себя совершенно иначе. Все изоляты CAO, выявленные на территории Северо-Запада и других регионов, являлись лекарственно-устойчивыми, причем 57,9% из них классифицировались как МЛУ.¹⁸ В Кузбассе (Кемеровская область) уровень МЛУ/пре-ШЛУ среди штаммов CAO достигает 87,5%.⁴³ Примечательно, что в этом регионе штаммы CAO преимущественно выявляются у впервые выявленных больных с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ, что указывает на их эндемичную циркуляцию в уязвимых популяциях после предполагаемого заноса из стран Центральной Азии.⁴³ Индекс генетического разнообразия Хантера-Гастона (HGI) для группы CAO крайне низок (0,47) по сравнению со всей кладой Central Asian/Russian (0,83), что свидетельствует о недавнем эволюционном бутылочном горлышке (bottleneck effect) и быстром клональном распространении этого резистентного варианта.⁴⁰

Факторы вирулентности и патогенетические механизмы генотипа Beijing

Выдающиеся эпидемиологические характеристики штаммов Beijing базируются на фундаментальных биохимических и генетических особенностях возбудителя. Многолетние исследования позволили идентифицировать ключевые молекулярные мишени, определяющие агрессивность фенотипа.

Феноловый гликолипид (PGL-tb) и иммуномодуляция

Микобактерии туберкулеза уникальны своим липидным составом клеточной стенки. Одним из наиболее мощных факторов патогенности является феноловый гликолипид PGL-tb, представляющий собой сложный разветвленный липид.⁴⁴ Биосинтез PGL-tb — это сложный многоступенчатый процесс, в котором критическую роль играет



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

поликетидсинтаза, кодируемая геном *pks1-15*.⁴⁴ У подавляющего большинства штаммов *M. tuberculosis* других генотипов ген *pks1-15* инактивирован из-за мутации со сдвигом рамки считывания.⁴⁸ Однако значительная часть штаммов современной сублинии Beijing, включая гипервирулентный клон B0/W148, несет интактный вариант этого гена с инсерцией 7 пар нуклеотидов (CCGCGGC), что восстанавливает экспрессию активного слитого белка Pks15/1 и запускает синтез полноценного PGL-tb.⁴⁴

Наличие PGL-tb радикально меняет характер взаимодействия бактерии с иммунной системой хозяина. В экспериментах *in vitro* на моноцитах человека и *in vivo* на моделях кроликов и мышей доказано, что штаммы, продуцирующие PGL-tb (такие как HN878), вызывают молниеносное, фульминантное и зачастую смертельное заболевание.⁴⁴ Механизм действия основан на липид-опосредованной иммуносупрессии: PGL-tb блокирует индукцию мощных провоспалительных цитокинов и препятствует развитию эффективного клеточного ответа Th1-типа, создавая своеобразный иммунологический щит вокруг инфицированного макрофага.⁴⁴ Делеция гена *pks1-15* у гипервирулентных штаммов полностью отменяет этот фенотип, превращая их в классические, менее агрессивные микобактерии.⁴⁶

Регулон дормантности (DosR) и выживание в гипоксии

Патогенез туберкулеза неразрывно связан с формированием гранул — очагов специфического воспаления, в центре которых создаются условия жесточайшей гипоксии и окислительного стресса. Способность микобактерий выживать в таких условиях контролируется регулоном DosR (Dormancy survival regulator), представляющим собой сложную транскрипционную сеть.⁴²

Исследования липидного профиля показали, что все протестированные штаммы семейства Beijing обладают уникальной способностью аккумулировать огромные количества триацилглицеролов даже при культивировании в стандартных аэробных условиях *in vitro*.⁴⁶ Это явление обусловлено конститутивной гиперэкспрессией гена *Rv3130c*, продукт которого является триацилглицеролсинтазой, входящей в состав регулона DosR.⁴⁶ У большинства штаммов других генотипов активация DosR происходит только в ответ на стресс, тогда как штаммы Beijing «готовятся» к дормантности (спячке) заранее. Такое предваряющее накопление энергетических резервов обеспечивает им колоссальное адаптивное преимущество: при попадании в микроаэрофильные или анаэробные условия гранулемы бактерии Beijing легко переходят в неактивное состояние, становясь недостижимыми для большинства антибиотиков и клеток иммунной системы.⁴⁶

Альтернативные генетические детерминанты патогенности



Помимо PGL-tb и DosR, успех генотипа Beijing поддерживается широким спектром других факторов. Полногеномный анализ выявил специфические мутации, находящиеся под положительным диверсифицирующим отбором в генах семейства *mce* (Mammalian cell entry), которые ассоциированы с проникновением в клетку-хозяина и транспортом холестерина (например, ген *mce4*), а также в мультигенном семействе *varBC*, контролирующем скорость роста.¹¹

Кроме того, мультиомные (транскриптомные и протеомные) исследования гипервирулентных штаммов, выделенных от пациентов с тяжелейшими формами инфекции (например, туберкулезным менингитом), позволили идентифицировать мутации в генах *fadE5*, *Rv0178*, *higB* и инсерции IS6110 в регионе *rip*. Эти мутации вызывают глубокую дисрегуляцию функциональных сетей микобактерии, повышая ее выживаемость в условиях многофакторного стресса (кислая среда, дефицит нутриентов, нитрозативный стресс).⁵⁰ Отмечено также, что у некоторых агрессивных штаммов снижается экспрессия классических антигенов EsxA (Esat6) и EsxB (Cfp10), что парадоксальным образом коррелирует с их повышенной трансмиссивностью — бактерия жертвует своей иммуногенностью ради невидимости для защитных систем хозяина и более легкой передачи.²⁷

Фактор вирулентности	Кодирующие гены	Механизм действия / Эффект <i>in vivo</i>	Ассоциация с генотипом Beijing
Феноловый гликолипид (PGL-tb)	<i>pkc1-15</i> (инсерция 7-bp)	Подавление TNF- α , стимуляция IL-10. Фульминантное течение, некроз макрофагов.	Специфично для многих современных клонов (вкл. B0/W148).
Система дормантности (DosR)	<i>Rv3130c</i> и другие гены сети	Накопление триацилглицеролов. Выживание в гипоксии гранулемы.	Конститутивная гиперэкспрессия в аэробных условиях.



		Толерантность к антибиотикам.	
Белки семейства Mse	<i>mse4</i> и др.	Облегчение проникновения в клетки млекопитающих. Транспорт и метаболизм холестерина.	Диверсифицирующий отбор в генах <i>mse</i> у современных сублиний.
Секретируемые антигены Esx	<i>esxA</i> (Esat6), <i>esxB</i> (Cfp10)	Взаимодействие с мембранами фагосом. Модуляция апоптоза клеток хозяина.	Мутации, снижающие экспрессию, коррелируют с высокой трансмиссией.

Эволюция множественной лекарственной устойчивости: Феномен фитнес-компенсации

Классическая концепция бактериальной генетики утверждает, что приобретение мутаций, обеспечивающих устойчивость к антибиотикам, неминуемо сопровождается так называемым «фитнес-штрафом» (fitness cost) — снижением жизнеспособности, скорости роста и конкурентоспособности мутантного штамма по сравнению с диким (чувствительным) типом.¹¹ У *M. tuberculosis*, не имеющей плазмид, резистентность формируется исключительно за счет однонуклеотидных хромосомных полиморфизмов (SNP) в генах, кодирующих белки-мишени для антибиотиков. Например, устойчивость к рифампицину — важнейшему препарату первого ряда — в 95% случаев обусловлена мутациями в 81-нуклеотидном регионе (RRDR) гена *rpoB*, кодирующего бета-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы (RNAP).⁵³ Замена аминокислоты (например, Ser531Leu или His526Asp) нарушает связывание препарата, но одновременно снижает каталитическую эффективность фермента, замедляя транскрипцию и рост бактерии.⁵¹



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

Эпидемиология МЛУ-ТБ в России полностью опровергает ожидаемое снижение трансмиссивности резистентных штаммов. Секрет успеха эпидемических клонов (в первую очередь B0/W148) кроется в феномене фитнес-компенсации (fitness compensation).¹⁰

Продолжая развиваться в организме пациента, микобактерии приобретают вторичные, компенсаторные мутации, которые не влияют на уровень устойчивости, но восстанавливают конформационную стабильность и каталитическую активность измененной РНК-полимеразы. В полногеномных исследованиях российских изолятов из Самарской и Архангельской областей показано, что подавляющее большинство МЛУ-штаммов клона B0/W148 несут строго специфичные гомоплазмические мутации в генах *rpoA* и *rpoC*, кодирующих альфа- и бета-штрих-субъединицы RNAP.¹⁰ Наиболее частыми компенсаторными мутациями в российской популяции являются *rpoC* Val483Gly и *rpoC* Ile491Val, которые обнаруживаются исключительно у изолятов с мутацией *rpoB* Ser531Leu.¹⁰ Экспериментально доказано, что такие двойные мутанты полностью восстанавливают скорость удвоения (doubling time) и конкурентную приспособленность (relative fitness = 0.96) до уровня дикого типа.⁵¹ Интересно отметить эволюционную конвергенцию: в странах Африки (например, Уганде) у резистентных штаммов формируются иные компенсаторные мутации (например, *rpoC* Gly594Glu или Val483Ala), выполняющие ту же биофизическую роль, что доказывает универсальность этого механизма выживания.⁵³

Филогенетический анализ, основанный на подсчете средних попарных генетических дистанций (около 20 SNP между геномами внутри кластера B0/W148), позволяет реконструировать историческую хронологию. Предполагается, что масштабная экспансия этих компенсированных МЛУ-клонов на просторах Евразии началась 20–30 лет назад.¹¹ Распад государственной системы здравоохранения бывшего Советского Союза в 1990-х годах, перебои в снабжении лекарственными препаратами и широкое применение неадекватных схем терапии создали беспрецедентное селективное давление.¹¹ Из популяции были элиминированы все чувствительные штаммы и низкофитнесные МЛУ-изоляты, оставив ареал свободным для распространения тех клонов, которые успели компенсировать генетические издержки.¹⁰

Более того, устойчивость к некоторым препаратам второго ряда может даже повышать вирулентность патогена. Исследователи обнаружили, что большинство МЛУ-изолятов из Самары обладают мутациями в промоторной области гена *eis*. Эта мутация не только обеспечивает гиперэкспрессию белка Eis, обуславливая клиническую резистентность к инъекционному антибиотику канамицину, но и напрямую способствует выживанию бактерии в макрофагах, действуя как фактор вирулентности.¹⁰ Терапия канамицином, таким образом, парадоксальным образом отбирает не просто устойчивые, но и более агрессивные клоны, облегчая их дальнейшую передачу в популяции.¹⁰



OnSiteSeq.io

OnSiteSeq. Исследования.

Индукция толерантности и негенетические механизмы устойчивости

Недавние протеомные исследования успешного российского клона B0/W148 выявили еще один пугающий механизм выживания патогена, который не зависит от мутаций в ДНК. При воздействии колоссальных доз рифампицина (свыше 16 мкг/мл) *in vitro*, бактерии B0/W148 демонстрируют фенотипическую толерантность в течение первых 24 часов.⁵⁴

Молекулярный анализ показал, что в клетках резко снижается концентрация АТФ и происходит масштабная индукция белков регулона dormancy (DorR). В данном контексте антибиотик выступает не только как бактерицидный агент, но и как мощный физиологический стрессор, который мгновенно переводит метаболизм бактерии в состояние глубокого анабиоза (спячки).⁵⁴ Поскольку большинство противотуберкулезных препаратов нацелены на активно делящиеся микроорганизмы (синтез клеточной стенки, активная транскрипция), впадающая в спячку клетка становится фенотипически неуязвимой. После снятия антибактериального давления клетки успешно возобновляют рост в свежей среде.⁵⁴ Открытие факта, что сам препарат индуцирует спячку возбудителя, ставит под сомнение эффективность классических тестов на лекарственную чувствительность, которые фиксируют лишь ингибирование активного роста, не учитывая возможность выживания толерантных субпопуляций, ответственных за последующие клинические рецидивы заболевания.⁵⁴

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ (2024 г.): Стратегии и барьеры терапии

Адаптация клинической практики к радикально изменившемуся профилю патогена является сложнейшей задачей. В 2024 году Минздрав России опубликовал (размещены 14.05.2024, пересмотр не позднее 2026 года) обновленные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», разработанные Российским обществом фтизиатров, где центральное внимание уделено лечению МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.⁶

Стратификация препаратов и режимы химиотерапии

Согласно рекомендациям, лечение устойчивых форм (где МЛУ определяется как минимум устойчивостью к изониазиду и рифампицину, а ШЛУ — дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и резервным препаратам) базируется на жесткой стратификации противотуберкулезных средств на три группы (А, В, С) в зависимости от соотношения польза/риск.⁶



- **Группа А (Высокая эффективность):** Абсолютный приоритет. Включает фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), бедаквилин (селективный ингибитор микобактериальной АТФ-синтазы) и линезолид (ингибитор синтеза белка, связывающийся с 50S-субъединицей рибосомы). Эти препараты обязательны к включению в схему, если к ним сохранена чувствительность и нет тяжелых противопоказаний.⁶
- **Группа В:** Сильная рекомендация к применению. Включает циклосерин (или теризидон), подавляющий синтез клеточной стенки, и антилепрозный препарат клофазимин (использование которого допускается по решению врачебной комиссии).⁶
- **Группа С (Резерв):** Препараты для формирования схемы, когда Групп А и В недостаточно. Включает деламанид, этамбутол, пипразинамид, карбапенемы (имипенем+циластатин, меропенем), амикацин, ПАСК, этионамид и протионамид.⁶

Клинический протокол требует, чтобы режим лечения МЛУ-ТБ был сверхинтенсивным: минимум 5 эффективных препаратов в интенсивной фазе и 4 в фазе продолжения. При этом настоятельно рекомендуется начинать химиотерапию в максимально ранние сроки (Уровень убедительности А), а смена схемы должна производиться незамедлительно по получении результатов молекулярно-генетического или культурального тестов на чувствительность.⁶

Хотя в тексте документа нет прямой отсылки к международным акронимам укороченных схем (таким как ВPaL или ВPaLM), наличие в Группе А бедаквилина и линезолида отражает полное соответствие российского протокола мировым тенденциям лечения ШЛУ-ТБ, основанным на применении этих инновационных молекул.⁵⁸ Длительность лечения составляет не менее 9 месяцев для базовых режимов МЛУ-ТБ и растягивается до 18-24 месяцев при выявлении пре-ШЛУ и ШЛУ.⁵⁸ При изолированной резистентности только к изониазиду назначается специфическая многокомпонентная схема с сохранением рифампицина.⁶

Группа препаратов (Минздрав РФ, 2024)	Наименования препаратов в группе	Обоснование приоритета в терапии МЛУ-ТБ	Основные побочные эффекты (барьеры терапии)
Группа А (Основа)	Левифлоксацин, Моксифлоксацин,	Доказанная бактерицидная	Удлинение интервала QT (бедаквилин,



схемы)	Бедаквилин, Линезолид	эффективность против резистентных штаммов Beijing. Ингибирование АТФ и белка.	фторхинолоны). Нейротоксичность, миелосупрессия (линезолид).
Группа В (Усиление)	Циклосерин, Теризидон, Клофазимин	Высокая активность, отсутствие перекрестной резистентности с классическими препаратами.	Тяжелые психоневрологически е нарушения (суицидальные мысли, судороги).
Группа С (Резерв)	Деламанид, Этамбутол, Карбапенемы, Амикацин, ПАСК и др.	Использование в тяжелых случаях ШЛУ, когда исчерпаны возможности препаратов Групп А и В.	Гепатотоксичность, нефро- и ототоксичность (амикацин), желудочно-кишечный дискомфорт.

Барьеры эффективной терапии

Практическая реализация данных протоколов сталкивается с огромными трудностями ⁶:

1. **Длительность лечения и комплаенс:** Крайне тяжело поддерживать мотивацию пациента к ежедневному приему токсичных препаратов на протяжении полутора-двух лет. Снижение комплаенса и самовольное прерывание курсов — главный источник селекции новых мутаций ШЛУ-ТБ, превращающий пациента в источник неизлечимой инфекции.⁶
2. **Токсичность и непереносимость:** Препараты Групп А и В обладают кумулятивной токсичностью. Линезолид вызывает необратимую периферическую нейропатию и миелосупрессию, бедаквилин и моксифлоксацин несут риск фатальных кардиальных



аритмий из-за удлинения интервала QT, а циклосерин часто провоцирует тяжелые психические расстройства.⁵⁸ Это требует дорогостоящего клинико-лабораторного мониторинга и отмены спасительных препаратов.

- 3. Социально-демографические и психологические факторы:** Туберкулез часто поражает маргинализированные слои населения, пациентов пенитенциарной системы и мигрантов. Эффективная терапия невозможна без социального консультирования, психологической поддержки и решения вопросов занятости.⁶
- 4. Ко-инфекция ВИЧ/ТБ:** Распространенность ВИЧ среди впервые выявленных больных выросла с 5,5% в 2009 году до 25,1% в 2021 году.⁶ На поздних стадиях ВИЧ туберкулез теряет классические рентгенологические паттерны (каверны в верхушках легких). Воспаление приобретает альтеративный характер, происходит массивная лимфогенная и гематогенная диссеминация микобактерий по всем органам.⁶ Диагностика у таких больных затруднена и требует сложных инвазивных процедур (биопсия лимфоузлов, бронхоскопия). Кроме того, антиретровирусная терапия вступает в сложнейшие межлекарственные взаимодействия с противотуберкулезными препаратами, усиливая гепатотоксичность и снижая биодоступность.⁶

Хирургические стратегии и терапия остаточных изменений

В условиях, когда консервативная химиотерапия заходит в тупик из-за ШЛУ-ТБ генотипа Beijing, критически возрастает роль хирургического лечения. Клинические рекомендации 2024 года детально регламентируют показания к оперативному вмешательству.⁵⁸ Хирургия (от клиновидных резекций до пневмонэктомии) показана при наличии сформированных каверн, крупных туберкулом, а также при развитии жизнеугрожающих осложнений деструктивного туберкулеза: легочного кровотечения, кровохарканья, спонтанного пневмоторакса, свищей, ателектаза и развития системного амилоидоза.⁵⁸

При невозможности проведения резекционных вмешательств широко используются методы коллапсотерапии (искусственный пневмоторакс, пневмоперитонеум) и современные технологии клапанной бронхоблокации, способствующие спадению и рубцеванию каверн.⁵⁸ По завершении основного курса лечения пациенты нуждаются в продолжительной реабилитации (включая аэротерапию и дыхательную гимнастику в санаторно-курортных условиях) для купирования остаточных явлений: распространенного плевропневмосклероза, цирроза легкого, фиброзно-очаговых изменений и кальцинатов в лимфатических узлах, которые могут служить резервуаром для персистирующих дормантных микобактерий.⁵⁸ Возникновение специфических осложнений, таких как туберкулез периферических лимфоузлов (инфильтративная, казеозная и индуративная формы) или поражение мочеполовой системы со свищами



мошонки и бесплодием, требует привлечения профильных специалистов.⁶

Заключение

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации на современном этапе представляет собой уникальный пример масштабной эволюции возбудителя под воздействием антропогенных и терапевтических факторов. Несомненные успехи государственной системы здравоохранения в резком снижении общих показателей заболеваемости и смертности маскируют глубокий структурный кризис: инфекция трансформировалась качественно, превратившись в трудноизлечимую патологию, где доминируют бактерии с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Фундаментом этого кризиса стала глобальная и региональная экспансия *M. tuberculosis* генотипа Beijing (Lineage 2), в частности, агрессивных современных сублиний (клон B0/W148, кластер CAO) и отдельных гипервирулентных древних штаммов (кластер 14717-15). Эти микроорганизмы обладают беспрецедентным патогенетическим арсеналом: способностью синтезировать иммуносупрессивный PGL-tb, аккумулировать энергетические резервы для выживания в гипоксии через систему DosR и, самое главное, компенсировать биологический ущерб от мутаций устойчивости за счет формирования компенсаторных SNP в РНК-полимеразе. В результате штаммы Beijing не только приобрели резистентность ко всем классам противотуберкулезных препаратов, но и сохранили, а в некоторых случаях приумножили свою трансмиссивность и вирулентность, став идеальными эпидемическими патогенами.

Внедрение в 2024 году обновленных клинических рекомендаций, устанавливающих жесткие протоколы применения инновационных и высокотоксичных препаратов резервного ряда (бедаквилин, линезолид, деламанид), является единственно возможным, но крайне тяжелым и ресурсоемким ответом на эту угрозу. Очевидно, что дальнейший контроль над эпидемией в России не может базироваться исключительно на расширении фармакологического арсенала. Стратегическим приоритетом становится повсеместное внедрение методов полногеномного секвенирования (WGS) и высокоразрешающего молекулярного скрининга (MIRU-VNTR, выявление мутаций *rhoC* и *pkS1-15*) в рутинную практику для быстрого прогнозирования эффективности терапии и изоляции источников гипервирулентных штаммов. Только персонифицированный подход к каждому эпизоду МЛУ-ТБ в сочетании с жестким инфекционным контролем и социальной поддержкой пациентов способен преломить этот сложнейший эволюционный тренд.

Источники

1. 1.1 TB incidence - World Health Organization (WHO), дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/tb->



- [disease-burden/1-1-tb-incidence](#)
- 1.1 TB incidence - World Health Organization (WHO), дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-1-tb-incidence>
 3. Tuberculosis - World Health Organization (WHO), дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
 4. Review of the Global Burden of Tuberculosis in 2023: Insights from the WHO Global Tuberculosis Report 2024, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://neweng-phwr.inforang.com/journal/view.html?pn=vol&uid=900&vmd=Full>
 5. 1.2 TB mortality - World Health Organization (WHO), дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025/tb-disease-burden/1-2-tb-mortality>
 6. Туберкулез у взрослых > Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия) > MedElement, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2024/17987>
 7. 1.2 TB mortality - World Health Organization (WHO), дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024/tb-disease-burden/1-2-tb-mortality>
 8. Drug resistance profile of Mycobacterium tuberculosis in China: update until 2024 - Frontiers, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2025.1697490/full>
 9. Decoding the WHO Global Tuberculosis Report 2024: A Critical Analysis of Global and Chinese Key Data - ScienceOpen, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.scienceopen.com/hosted-document?doi=10.15212/ZOONOSES-2024-0061>
 10. Microevolution of extensively drug-resistant tuberculosis in Russia - PMC - NIH, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3317155/>
 11. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11044984/>
 12. Full article: Genetic features of Mycobacterium tuberculosis modern Beijing sublineage, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2016.14>
 13. Russia Tuberculosis - data, chart | TheGlobalEconomy.com, дата последнего обращения: марта 21, 2026,



- <https://www.theglobaleconomy.com/Russia/Tuberculosis/>
14. Incidence of tuberculosis (per 100000 people) - Russian Federation, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?locations=RU>
 15. Russia - Incidence Of Tuberculosis (per 100,000 People) - 2026 Data 2027 Forecast 1990-2023 Historical, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://tradingeconomics.com/russia/incidence-of-tuberculosis-per-100-000-people-wb-data.html>
 16. Туберкулез - Zdrav.Expert, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://zdrav.expert/index.php/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F:%D0%A2%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7>
 17. Final medical meeting was held at the Republican Clinical Tuberculosis Dispensary - Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://minzdrav.tatarstan.ru/eng/index.htm/news/2497296.htm>
 18. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia - MDPI, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/2/255>
 19. Опубликован Глобальный доклад по туберкулезу 2023, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pih-rf.ru/news/tpost/5z599lvmz1-opublikovan-globalnii-doklad-po-tuberkul>
 20. Global tuberculosis report 2024 [EN/AR/RU/ZH] - World - ReliefWeb, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2024-enarruzh>
 21. Tuberculosis in the Russian Federation: Prognosis and Epidemiological Models in a Situation After the COVID-19 Pandemic - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9900203/>
 22. (PDF) Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia - ResearchGate, дата последнего обращения: марта 21, 2026, https://www.researchgate.net/publication/367294917_Genetic_Diversity_and_Primary_Drug_Resistance_of_Mycobacterium_tuberculosis_Beijing_Genotype_Strain_in_Northwestern_Russia
 23. Full article: Genomic analysis of lineage-specific transmission of multidrug resistance tuberculosis in China - Taylor & Francis, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2023.2294858>
 24. Prevalence of Beijing Central Asian/Russian Cluster 94-32 among Multidrug-Resistant M. tuberculosis in Kazakhstan - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10812519/>
 25. Beijing/W Genotype Mycobacterium tuberculosis and Drug Resistance - PMC - NIH, дата последнего обращения: марта 21, 2026,



- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3374453/>
26. Key impact of Beijing strains including new resistant clusters on spread of multidrug-resistant tuberculosis in northern Russia - ASM Journals, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/spectrum.03431-25?download=true>
27. Key impact of Beijing strains including new resistant clusters on spread of multidrug-resistant tuberculosis in northern Russia | Microbiology Spectrum - ASM Journals, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.03431-25>
28. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype in Russia: in Search of Informative Variable-Number Tandem-Repeat Loci - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2576596/>
29. M. tuberculosis Beijing genotype subgroups in the regions of Northwestern Russia. - ResearchGate, дата последнего обращения: марта 21, 2026, https://www.researchgate.net/figure/M-tuberculosis-Beijing-genotype-subgroups-in-the-regions-of-Northwestern-Russia_tbl1_367294917
30. Key impact of Beijing strains including new resistant clusters on spread of multidrug-resistant tuberculosis in northern Russia - PubMed, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41854248/>
31. Prevalence of the epidemic variants of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype across Russian regions | European Respiratory Society, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://publications.ersnet.org/content/erj/58/suppl65/pa1723>
32. Mycobacterium tuberculosis Strains of the Modern Sublineage of the Beijing Family Are More Likely To Display Increased Virulence than Strains of the Ancient Sublineage - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4097719/>
33. Mycobacterium tuberculosis Strains of the Modern Sublineage of the Beijing Family Are More Likely To Display Increased Virulence than Strains of the Ancient Sublineage - ASM Journals, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.00498-14>
34. MDR and Pre-XDR Clinical Mycobacterium tuberculosis Beijing Strains: Assessment of Virulence and Host Cytokine Response in Mice Infectious Model - MDPI, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/8/1792>
35. Highly lethal strain cluster of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype endemically prevalent in Buryatia, Russia | European Respiratory Society, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://publications.ersnet.org/content/erj/58/suppl65/PA2475.full>
36. Full article: Extremely lethal and hypervirulent Mycobacterium tuberculosis strain cluster emerging in Far East, Russia - Taylor & Francis, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2021.1967704>



37. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype in Russia: in search of informative variable-number tandem-repeat loci - PubMed, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753356/>
38. Russian "Successful" Clone B0/W148 of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype: a Multiplex PCR Assay for Rapid Detection and Global Screening - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3486266/>
39. Insights into the Origin, Emergence, and Current Spread of a Successful Russian Clone of Mycobacterium tuberculosis - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3623382/>
40. Genetic Diversity and Primary Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains in Northwestern Russia - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9966048/>
41. Prevalence of Beijing Central Asian/Russian Cluster 94-32 among Multidrug-Resistant M. tuberculosis in Kazakhstan - MDPI, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/1/9>
42. In vivo virulence of Beijing genotype Mycobacterium tuberculosis - Russian Journal of Infection and Immunity, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://iimmun.ru/iimm/article/view/767>
43. Циркуляция штаммов Mycobacterium tuberculosis Beijing Central Asian Outbreak в Кемеровской обла - Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://microbiol.crie.ru/jour/article/viewFile/18683/1519>
44. The Phenolic Glycolipid of Mycobacterium tuberculosis Differentially Modulates the Early Host Cytokine Response but Does Not in Itself Confer Hypervirulence - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2446685/>
45. The phenolic glycolipid of Mycobacterium tuberculosis differentially modulates the early host cytokine response but does not in itself confer hypervirulence - PubMed, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18443098/>
46. The W-Beijing Lineage of Mycobacterium tuberculosis Overproduces Triglycerides and Has the DosR Dormancy Regulon Constitutively Upregulated - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1855800/>
47. Bioorthogonal metabolic labeling of the virulence factor phenolic glycolipid in mycobacteria, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.11.28.569059v1.full-text>
48. Draft Genome Sequences of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from the Ural Region of Russia That Carry the pks15/1 Gene - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6895303/>
49. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex - PMC - NIH, дата последнего обращения: марта 21, 2026,



- <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3544749/>
50. Full article: A multi-omics investigation into the mechanisms of hyper-virulence in Mycobacterium tuberculosis - Taylor & Francis, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2022.2087304>
51. Evidence for the critical role of a secondary site rpoB mutation in the compensatory evolution and successful transmission of an MDR tuberculosis outbreak strain - Oxford Academic, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/71/2/324/17429720/dkv345.pdf>
52. Compensatory mutations are associated with increased in vitro growth in resistant clinical samples of Mycobacterium tuberculosis - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10926696/>
53. Patterns of compensatory mutations in rpoA/B/C genes of multidrug resistant M. tuberculosis in Uganda - bioRxiv, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.07.11.664293v1.full.pdf>
54. Mechanisms of Phenotypic Rifampicin Tolerance in Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strain B0/W148 Revealed by Proteomics - ACS Publications, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.5b01073>
55. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in Mycobacterium tuberculosis | Request PDF - ResearchGate, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
https://www.researchgate.net/publication/351792352_Drug_resistance_fitness_and_compensatory_mutations_in_Mycobacterium_tuberculosis
56. Evolution and epidemic success of Mycobacterium tuberculosis in eastern China: evidence from a prospective study - PMC, дата последнего обращения: марта 21, 2026, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10161668/>
57. Patterns of compensatory mutations in rpoA/B/C genes of multidrug resistant M. tuberculosis in Uganda - Our journal portfolio - PLOS, дата последнего обращения: марта 21, 2026,
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0328957>
58. Клинические рекомендации Туберкулез у взрослых: диагностика ..., дата последнего обращения: марта 21, 2026,
https://medaccreditation.online/klinicheskiye_rekomendatsii/tuberkulez-u-vzroslyh_16_3