

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, К. О. Антоненко, К. В. Остапчук

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ,
ВИКЛИКАНОГО ШТАМАМИ *BEIJING*

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.24-002.5-092-056.7

М. М. Чеснокова, Ю. І. Бажора, К. О. Антоненко, К. В. Остапчук
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ, ВИКЛИКАНОГО ШТАМАМИ *BEIJING*
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Східноазійська родина *Beijing M. tuberculosis* є родиною, що характеризується активним розповсюдженням. У статті проаналізовано асоціацію між особливостями перебігу вперше діагностованого туберкульозу у хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, порівняно з групою *non-Beijing*. Показано, що у хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, переважають дисемінована форма туберкульозу, більша тривалість бактеріовиділення, гірші результати лікування, більша частота мутацій генів *katG*, *inhA*, *rrpB*, які зумовлюють резистентність до ізоніазиду та рифампіцину і мультирезистентність порівняно зі збудниками *non-Beijing*. Отримані результати дають змогу віднести інфікування *M. tuberculosis* родини *Beijing* до чинників ризику несприятливого перебігу туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз, ефективність лікування, родина *Beijing*, медикаментозна резистентність, *M. tuberculosis*.

UDC 616.24-002.5-092-056.7

М. М. Chesnokova, Yu. I. Bazhora, K. O. Antonenko, K. V. Ostapchuk
THE PECULARITIES OF TUBERCULOSIS, CAUSED BY *BEIJING* STRAINS
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

East Asian family *Beijing M. tuberculosis* is a family characterized by active distribution. The article analyzes the association between the features of the course of newly diagnosed tuberculosis in patients infected with pathogens of the *Beijing* family in comparison with the non-*Beijing* group. Cultures of *M. tuberculosis* for molecular genetic research were obtained from 87 patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. According to the presence of the IS6110 insertion fragment in the *dnaA-dnaN* region, 26,4% of the isolated cultures were referred to the *Beijing* family. The medical records of 87 patients with pulmonary tuberculosis were analyzed. Patients infected with pathogens of the *Beijing* family more often has disseminated form of tuberculosis than infiltrative (60,9% to 30,5%, RR 2,0 CI 1,0 – 4,03), longer period of positive bacterioscopic and cultural tests for *M. tuberculosis* (RR 1, 8 CI 1,04 – 3,01), more common treatment failure. Higher frequency of mutations of the *katG*, *inhA*, *rrpB* genes, which cause resistance to isoniazid and rifampicin, and multiresistance was detected more often compared to non-*Beijing* pathogens. In the group of *Beijing* strains, the level of multiresistance detected by cultural method 31,6% versus 8,5% in non-*Beijing*, i.e. strains of the *Beijing* family were characterized by multiresistance 3.7 times more often according to the cultural study than isolates of the non-*Beijing* group ($p < 0.05$; $\chi^2 = 8.22$). The obtained results permit to speculate that *M. tuberculosis* infection of the *Beijing* family is a risk factor for more severe course of the disease.

Key words: tuberculosis, effectiveness of treatment, *Beijing* family, drug resistance, *M. tuberculosis*.

Вступ. Туберкульозна інфекція характеризується значною варіабельністю проявів – від безсимптомного носійства до важких фульмінантних форм. Патогенність *M. tuberculosis* (МБТ) пов'язана передусім зі здатністю виживати в макрофагах та індукувати гіперчутливість сповільненого типу. Особливості імунної відповіді визначають відмінності в патогенезі і, відповідно, у клінічних проявах захворювання. Однією з найбільш небезпечних родин *M. tuberculosis* є східноазійська родина *Beijing*. Значне розповсюдження штамів *Beijing* у різних географічних регіонах [1; 2], їх здатність до домінування і клонального розповсюдження, переважне інфікування осіб молодого віку [2; 3] дають змогу припустити, що ця філогенетична лінія має генетичні переваги над іншими лініями *M. tuberculosis* у спроможності інфікувати людину та викликати захворювання. Дослідження мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* у Молдові виявило, що 92% штамів належали до ймовірного трансмісійного

кластера. Філогенетичне відтворення ідентифікувало три великих групи, з яких дві належали до групи родини *Beijing* [4]. Чинниками успішності є особливості імунної відповіді, зумовлені мікобактеріями кластера *Beijing* [5], висока життєздатність штамів у макрофагах, у гіпоксичних умовах усереднені гранульоми. Аналіз макрофагів, інфікованих сучасними лініями родини *Beijing*, виявили порушення обміну холестеролу і амінокислот, водночас посилення експресії прозапальних/бактерицидних цитокінів асоціювалося зі зниженням бактеріального навантаження макрофагів збудником туберкульозу [6]. Отримані результати свідчать про те, що сучасні штами *Beijing* викликають відповідь із надмірним запаленням, що може свідчити про більшу вірулентність і, відповідно, ширше світлове поширення штамів *Beijing*. Підвищена здатність родини *Beijing* до виживання може бути пов'язана з групою генів (регулон із 48 генів), експресію якої викликає недолік кисню. Ці гени беруть участь у забезпеченні анаеробного дихання і ліпідного метаболізму та необхідні на стадії латентної інфекції і, ймовірно, хронічної фази активного туберкульозу [7]. У мікобактерій *Beijing* від-

значена підвищена експресія багатьох із цих генів, аж до 50-разової різниці в базовому рівні транскрипції порівняно з *M.tuberculosis* інших родин [8]. Мікобактерії родини *Beijing* також здатні активно акумулювати триацилгліцериди (TAG), які за нестачі поживних речовин гідролізуються, забезпечуючи мікобактерії вуглецем та енергією, як за відсутності кисню, так і у разі агресивної імунної відповіді хазяїна, що є виживання в організмі хазяїна.

Інформація щодо розповсюдження штамів родини *Beijing* в Україні за останні роки досить обмежена. У Полтавській області у хворих на вперше діагностований туберкульоз інфікування штамми родини *Beijing* було виявлено в 66% випадків під час обстеження 100 хворих [9]. У Харківській області 69% з 93 досліджених зразків становили мікобактерії саме цієї родини [10].

Активна міграція населення передбачає можливість розповсюдження збудників родини *Beijing*, у тому числі і в Одеському регіоні, який є крупним портом, промисловим та навчальним центром. Тому метою дослідження стало вивчення поширеності родини *Beijing* в Одеському регіоні й особливостей перебігу захворювання, викликаного штамми родини *Beijing*.

Матеріали та методи. Культури *M.tuberculosis* для молекулярно-генетичного дослідження було отримано від 87 хворих на легеневий туберкульоз, що вперше діагностовано (ВДТБ). Для визначення питання про належність певного штаму *M.tuberculosis* до родини *Beijing* використовували ПЛР [11]. Методика спрямована на виявлення інсерційного фрагменту *IS6110* в межгенному регіоні *dnaA-dnaN*. Відомо, що присутність цього фрагменту в регіоні *dnaA-dnaN* є характерною рисою родини *Beijing*. У разі приналежності штамів *M.tuberculosis* до родини *Beijing* був ампліфікований фрагмент із молекулярною вагою 2000 п.н. У разі відсутності інсерційної послідовності *IS6110* у регіоні *dnaA-dnaN* – фрагмент з молекулярною вагою 537 п.н. Із метою визначення мутацій у гені *katG*, які асоціюються з ізоніазид-резистентністю, використовували ПЛР і відповідні праймери [12]. Із метою визначення мутацій у гені *inhA*, які асоціюються з ізоніазид-резистентністю, використовували пару праймерів *mabAF* і *inhARmut*; за наявності мутацій у даному гені відбувалась ампліфікація фрагменту в 146 п.н. [13]. Для визначення мутацій у гені *rpoB*, які асоціюються з рифампіцин-резистентністю, проводили з використанням ПЛР [12].

Проведено аналіз медичних карт 87 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному

протитуберкульозному диспансері в 2012–2014 рр. (зараз – «КНП «Одеський обласний центр соціально значущих хвороб»). При цьому дослідники дотримувалися принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного пакета Microsoft Excel. Обробку статистичних даних проводили із залученням Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA). За необхідності використовували як параметричні (t-test), так і непараметричні методи (Mann-Whitney, Sign test, χ^2 -test) статистичної обробки даних. Для визначення нормальності розподілу використовували критерій Шапіро – Уїлкі.

Результати та їх обговорення. Згідно з попередніми дослідженнями, у 2003 і 2006 рр. поширеність штамів даної родини становила 39,6% і 43,0% відповідно [14; 15]. Дослідження осіб, які вперше захворіли на туберкульоз легень, в Одеському регіоні у 2012 і 2015 рр. виявило, що 50,3–54,8% виділених культур належали до родини *Beijing*, тобто спостерігається поширення штамів родини *Beijing*, що характеризується несприятливим перебігом захворювання і високою медикаментозною резистентністю [14–16]. У нашому дослідженні до родини *Beijing* належали 23 із 87 штамів, що були генотиповані (26,4%).

Особливості перебігу хвороби були проаналізовані у хворих з уперше діагностованим туберкульозом, відмінностей у формі захворювання за інфікування штамом *Beijing* або іншої родини знайдено не було (табл. 1).

Але позалегеновий туберкульоз (туберкульоз поза грудною порожниною) зустрічався лише серед хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing* (3/33, 9,1% порівняно з 0/77), що співпадає з результатами інших досліджень [3; 17]. Розвиток позалегенового туберкульозу також може бути пов'язаний зі здатністю мікобактерій родини *Beijing* уникати ефективної імунної відповіді у легенях, зокрема зниженою продукцією TNF- α .

Також у групі хворих, інфікованих збудниками *Beijing*, значно переважала більш важка дисемінована форма туберкульозного процесу порівняно з інфільтративною (60,9% проти 30,5%, RR 2,0 CI 1,0 – 4,03; $\chi^2=4,29$ p=0,03). Особливу патогенетичну роль у розвитку дисемінованого туберкульозу відіграє порушення фагоцитарної функції макрофагів. Макрофаги руйнуються у зоні специфічного запалення у легенях. Це зумовлює виділення ферментів лізосом, простогландинів та TNF в оточуючі тканини, що зумовлює під-

Таблиця 1

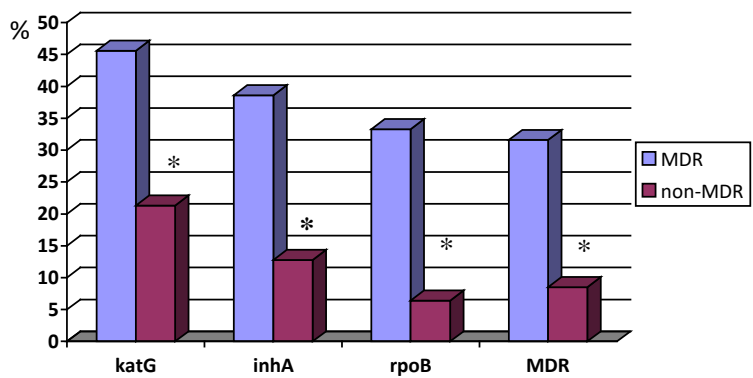
Особливості перебігу туберкульозного процесу на етапі стаціонарного лікування при інфікуванні збудниками родини *Beijing* та інших генетичних родин

Характеристика туберкульозного процесу	<i>Beijing</i> (n = 23)	Інший генотип (n = 64)	RR 95% CI
Форма туберкульозного процесу			
-дисемінований	14 (60,9%)	34 (53,1%)	1,1 (0,77-1,77)
-інфільтративний	7 (30,5%)	28 (43,7%)	0,7 (0,35-1,37)
-фіброзно-кавернозний	1 (4,3%)	1 (1,6%)	2,7 (0,18- 42,7)
Наявність деструкції	18 (78,3%)	53 (82,8%)	0,9 (0,74-1,20)
Позалегеновий туберкульоз	3 (13,0%)	-	

вищену проникливість судинної стінки і створює умови для дисемінації МБТ. Підвищення частоти дисемінованого туберкульозу порівняно з інфільтративним при інфікуванні збудниками *Beijing* може бути зумовлене зниженою продукцією IFN- γ та зниженою активацією дендритних клітин, унаслідок чого активація макрофагів не є достатньо ефективною, перетравлення МБТ блокується, а макрофаги руйнуються.

Важливим епідеміологічним аспектом перебігу туберкульозу є наявність та тривалість бактеріовиділення. У 17 (73,9%) хворих із ВДТБ, від яких отримані збудники родини *Beijing*, на початку лікування бактеріовиділення виявлялось як під час бактеріоскопічного, так і культурального дослідження, у 6 (26,1%) лише бактеріологічним методом. Подібна частота спостерігалася і під час інфікування збудниками інших генетичних родин (51, або 79,7%, і 13, або 20,3%, відповідно), що може свідчити про порівняно однаковий ступінь бактеріального навантаження на початку захворювання. Під час бактеріоскопічного дослідження за методом Ціля – Нільсена мікобактерії туберкульозу виявляються лише тоді, коли є не менше ніж 50 тис бактеріальних клітин в 1 мл патологічного матеріалу. Бактеріовиділення методом бактеріоскопії реєструвалося весь період стаціонарного лікування у 50% хворих, інфікованих збудниками сімейства *Beijing*, і лише у 11,5% хворих, інфікованих збудниками інших генетичних сімейств (RR 1, 8 CI 1,04 – 3,01; $\chi^2 = 10,3$ p=0,001), за практично однакової тривалості стадії лікування. Продовження бактеріовиділення довше, ніж загальна тривалість стандартного режиму хіміотерапії при туберкульозі органів дихання (7 місяців), спостерігалася у 14,3% хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing*, і лише в 1,9% хворих у разі інфікування збудниками інших генетичних родин. Отримані дані відповідають іншим дослідженням, де після шести місяців лікування в культурі з мокротиння мікобактерії виявлялися вдвічі частіше у хворих, інфікованих збудниками родини *Beijing* незалежно від профілю медикаментозної резистентності [1].

Суттєвим чинником підвищеної тривалості бактеріовиділення може бути зниження рівня IFN γ з недостатньою для знищення мікобактерій активацією макрофагів та підвищена здатність мікобактерій родини *Beijing* до виживання в умовах гранульоми. Роль зниженої імунної відповіді при інфікуванні штамми *Beijing* підтверджується достовірним зменшенням відносної кількості лімфоцитів у даної групи хворих порівняно з хворими, інфікованими збудниками інших генетичних родин (17,91 \pm 7,55 проти 23,56 \pm 9,82; p=0,01). Індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів, що віддзеркалює співвідношення афекторної та ефекторної ланок імунологічного процесу (норма 5,34 \pm 0,59) виявився достовірно зниженим у хворих, від яких отримано ізоляти родини *Beijing* (2,64 \pm 1,69 проти 4,28 \pm 2,84, p = 0,008). Цитокіни та хемокіни, що продукуються макрофагами та дендритними клітинами, мають вирішальну роль у захисті проти МБТ. У куль-



* – P<0,05 (відносно відповідної групи штамів родини *Beijing*); *katG*, *inhA*, *rpoB* – наявність мутацій у відповідних локусах; MDR – культуральна мультирезистентність

Рис. 1. Особливості медикаментозної резистентності у штамів родини *Beijing* і групи *non-Beijing*

турі макрофагів та дендритних клітин людини інфікування штамми *Beijing* показано порівняно з іншими штамми зниження продукції цитокінів TNF- α , IL-6, хемоатрактанта нейтрофілів GRO- α , IL-12p40 [18], що може пояснити несприятливі результати лікування. Асоціацію між належністю збудника до родини *Beijing* і невдалим лікуванням показано також у низці досліджень останніх часів [19].

Серед ізолятів родини *Beijing* 45,6% і 38,6% мали мутацію в гені *katG* або в гені *inhA* відповідно, що може свідчити про наявність ізоніазид-резистентних штамів. Водночас серед штамів групи *non-Beijing* рівень мутацій у гені *katG* або гені *inhA* становив 21,3% і 12,8% відповідно. Таким чином, у ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *katG* або в гені *inhA* спостерігалися в 2,1 рази (p<0,05; $\chi^2=6,70$) і в 3,0 рази (p<0,05; $\chi^2=8,40$) частіше, ніж у штамів групи *non-Beijing*. Близько 33,3% і 6,4% штамів родини *Beijing* та групи *non-Beijing* мали мутацію в гені *rpoB*, тобто у ізолятів родини *Beijing* мутації в гені *rpoB* спостерігалися в 5,3 рази частіше, ніж у штамів групи *non-Beijing* (p<0,05; $\chi^2=9,58$). Згідно з результатами культурального методу, серед 57 ізолятів родини *Beijing* 31,6% зразків були мультирезистентними (одночасно резистентними до ізоніазиду і рифампіцину) (рис. 1). У групі штамів *non-Beijing* рівень культуральної мультирезистентності становив 8,5%, тобто штамми родини *Beijing* у 3,7 рази частіше згідно з культуральним дослідженням характеризувалися мультирезистентністю, ніж ізоляти групи *non-Beijing* (p<0,05; $\chi^2=8,22$).

На стаціонарному етапі згідно з критеріями проміжної оцінки ефективності лікування поліпшення (повне зникнення клінічних проявів хвороби з припиненням бактеріовиділення, зникнення клінічних ознак захворювання з припиненням бактеріовиділення за недостатньої рентгенологічної динаміки, зменшення клінічних ознак хвороби зі зниженням масивності бактеріовиділення з частковим розсмоктуванням інфільтративних змін та частковою регресією каверн) спостерігалася у 48% випадків при інфікуванні збудниками *Beijing* порівняно з 70,3% при інфікуванні збудниками інших генетичних родин ($\chi^2=3,73$; p=0,05). Померло

на етапі стаціонарного лікування п'ять (21,7%) хворих, у яких виділено ізоляти *Beijing*, і лише один хворий (1,6%), інфікований *M. tuberculosis* інших генетичних груп ($\chi^2=10,7$ $p=0,001$).

Висновки. Інфікування збудниками родини *Beijing* супроводжується розвитком більш тяжкої форми захворювання, підвищеною тривалістю бактеріовиділення. Спостерігається більша частота мутацій, що зумовлюють резистентність до ізоніазиду і рифампіцину, мультирезистентність. Із погляду патогенезу захворювання це може бути пов'язане з недостатньо ефективною імунною відповіддю і кращим виживанням міко-

бактерій родини *Beijing*. Своєю чергою, такі чинники зумовлюють гірші результати лікування, а інфікування мікобактеріями родини *Beijing* можна вважати одним із факторів несприятливого перебігу хвороби. Визначення належності отриманих від хворих ізолятів до генетичної родини *Beijing* є доцільним для формування групи ризику за несприятливим перебігом легеневого туберкульозу для ретельного спостереження за перебігом захворювання та своєчасної корекції лікування. З епідеміологічного погляду небезпечною є підвищена тривалість бактеріовиділення, що вимагає постійного моніторингу розповсюдження цього штаму в популяції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: Analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan / F. Zanini et al. *Infect Genet Evol.* 2014; 25: 14–19.
2. Recent Transmission and Prevalent Characterization of the Beijing Family Mycobacterium tuberculosis in Jiangxi / China Dong Luo et al. *Polish Journal of Microbiology.* 2022; 71(3): 371–380.
3. Hanifeh Erie, Hani Kaboosi, Naeme Javid, Hesamaddin Shirzad-Aski, Masoumeh Taziki, Maya Babae Kuchaksaraee, Ezzat Allah Ghaemi. The high prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(6): 312–317.
4. Chongguang Yang, Sobkowiak Benjamin, Naidu Vijay, Codreanu Alexandru. Phylogeography and transmission of *M.tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Medicine.* 2022; 19(2): e1003933.
5. Dormans J., Burger M., Aguilar D. et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type of hypersensitivity responses after infection with different Mycobacterium tuberculosis genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin.exp.immunol.* 2004; 137(3): 460–468.
6. Tong Jingfeng, Meng Lu, Bei Cheng, Liu Qingyun, Wang Min. Modern Beijing sublineage of Mycobacterium tuberculosis shift macrophage into a hyperinflammatory status. *Emerging Microbes and Infections.* 2022; 11(1): 715–724.
7. Boshoff H.I., Barry C.E. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat. Rev.Microbiol.* 2005; 3: 70–80.
8. Reed M.B., Gagneux S., Deriemer K. et al. The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated. *J.Bacteriol.* 2007; 189(7): 2583–2588.
9. Tsapenko Y.P., Boyko M.G., Alieva N.M., Krasnoshapka Y.O., Buslyk T.V., Krayevska O.O., Tykhomeyova A.I. Course of lungs tuberculosis in case of infecting with *M.tuberculosis* strains of *Beijing* genus among firstly diagnosed patients of Poltava region. *World of Medicine and Biology.* 2013; 2: 187–189.
10. Konstantynovska Olha, Poteiko Petro, Rogozhin Anton, Liasenko Oleksandr, Solodiankin Oleksii, Sapko Svitlana. Features of different *M.tuberculosis* strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine. *European Respiratory Journal.* 2016; 48.
11. Banu S., Stephen Gordon V., Palmer Si et al. Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh and Prevalence of the Beijing Strain. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(2): 674–682.
12. Aftab Ayma, Afzal Samia, Qamar Zahida, Idrees Muhammad. Early detection of MDR Mycobacterium tuberculosis mutations in Pakistan. *J Clin Microbiol.* 2002; 2: 2509–2512.
13. Herrera-Leon Laura, Molina Tamara, Saiz Pilar, Saez-Nieto Juan Antonio, Jimenez Maria Soledad. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005; 49(1): 144–147.
14. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Filuk V.V., Antonenko K.O., Stokich V.G., Korotich N.Ya. Current status of drug-resistance of *M.tuberculosis* and possibility of its genotyping detection. *World of Medicine and Biology.* 2014; 3(45): 8–13.
15. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Antonenko K.O., Antonenko .PB. Alternative genotyping of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Polish Journal of Microbiology.* 2014; 63(2): 249–253.
16. Merker Matthias, Nikolaevskaya Elena, Kohl Thomas A. et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Clades, Ukraine. 2015. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(3): 481–490.
17. Parwati I., Alisjahbana B., Apriani L. et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Is an Independent Risk Factor for Tuberculosis Treatment Failure in Indonesia. *J. Inf. Dis.* 2010; 201: 553–557.
18. Parwati I.R. van Crevel, D. van Soolingen. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(2): 103–111.
19. Liu Q., Wang D., Martinez R., Lu P., Zhu L., Lu W., Wang J. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and infection.* 2020; 26(2): 180–188.

REFERENCES

1. Mycobacterium tuberculosis Beijing family: Analysis of the epidemiological and clinical factors associated with an emerging lineage in the urban area of Milan / F. Zanini et al. *Infect Genet Evol.* 2014; 25: 14–19.
2. Recent Transmission and Prevalent Characterization of the Beijing Family Mycobacterium tuberculosis in Jiangxi / China Dong Luo et al. *Polish Journal of Microbiology.* 2022; 71(3): 371–380.
3. Hanifeh Erie, Hami Kaboosi, Naeme Javid, Hesamaddin Shirzad-Aski, Masoumeh Taziki, Maya Babae Kuchaksaraee, Ezzat Allah Ghaemi. The high prevalence of Mycobacterium tuberculosis Beijing strain at an early age and extra-pulmonary tuberculosis cases. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(6): 312–317.
4. Chongguang Yang, Sobkowiak Benjamin, Naidu Vijay, Codreanu Alexandru. Phylogeography and transmission of *M.tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Medicine.* 2022; 19(2): e1003933.
5. Dormans J., Burger M., Aguilar D. et al. Correlation of virulence, lung pathology, bacterial load and delayed type of hypersensitivity responses after infection with different Mycobacterium tuberculosis genotypes in a BALB/c mouse model. *Clin. exp. immunol.* 2004; 137(3): 460–468.
6. Tong Jingfeng, Meng Lu, Bei Cheng, Liu Qingyun, Wang Min. Modern Beijing sublineage of Mycobacterium tuberculosis shift macrophage into a hyperinflammatory status. *Emerging Microbes and Infections.* 2022; 11(1): 715–724.
7. Boshoff H.I., Barry C.E. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005; 3: 70–80.
8. Reed M.B., Gagneux S., Deriemer K. et al. The W-Beijing lineage of Mycobacterium tuberculosis overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated. *J. Bacteriol.* 2007; 189(7): 2583–2588.
9. Tsapenko Y.P., Boyko M.G., Alieva N.M., Krasnoshapka Y.O., Buslyk T.V., Krayevska O.O., Tykhomyrova A.I. Course of lungs tuberculosis in case of infecting with *M.tuberculosis* strains of Beijing genus among firstly diagnosed patients of Poltava region. *World of Medicine and Biology.* 2013; 2: 187–189.
10. Konstantynovska Olha, Poteiko Petro, Rogozhin Anton, Liashenko Oleksandr, Solodiankin Oleksii, Sapko Svitlana. Features of different *M.tuberculosis* strains that were isolated from MDR-TB patients in Kharkiv, Ukraine. *European Respiratory Journal.* 2016; 48.
11. Banu S., Stephen Gordon V., Palmer Si et al. Genotypic Analysis of Mycobacterium tuberculosis in Bangladesh and Prevalence of the Beijing Strain. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(2): 674–682.
12. Aftab Ayma, Afzal Samia, Qamar Zahida, Idrees Muhammad. Early detection of MDR Mycobacterium tuberculosis mutations in Pakistan. *J Clin Microbiol.* 2002; 2: 2509–2512.
13. Herrera-Leon Laura, Molina Tamara, Saiz Pilar, Saez-Nieto Juan Antonio, Jimenez Maria Soledad. New multiplex PCR for rapid detection of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2005; 49(1): 144–147.
14. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Filuk V.V., Antonenko K.O., Stokich V.G., Korotich N.Ya. Current status of drug-resistance of *M.tuberculosis* and possibility of its genotyping detection. *World of Medicine and Biology.* 2014; 3(45): 8–13.
15. Antonenko P.B., Kresyun V.I., Antonenko K.O., Antonenko .PB. Alternative genotyping of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Polish Journal of Microbiology.* 2014; 63(2): 249–253.
16. Merker Matthias, Nikolaevskaya Elena, Kohl Thomas A. et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing Clades, Ukraine. 2015. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(3): 481–490.
17. Parwati I., Alisjahbana B., Apriani L. et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Is an Independent Risk Factor for Tuberculosis Treatment Failure in Indonesia. *J. Inf. Dis.* 2010; 201: 553–557.
18. Parwati I.R. van Crevel, D. van Soolingen. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(2): 103–111.
19. Liu Q., Wang D., Martinez R., Lu P., Zhu L., Lu W., Wang J. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains and unfavourable treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and infection.* 2020; 26(2): 180–188.

Надійшла до редакції 15.11.2022 р.

Прийнята до друку 25.11.2022 р.