



## Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину

Д. В. ВАХРУШЕВА<sup>1</sup>, Т. В. УМПЕЛЕВА<sup>1</sup>, Н. И. ЕРЕМЕЕВА<sup>1</sup>, Л. С. ЛАВРЕНЧУК<sup>1</sup>, С. Ю. КРАСНОБОРОВА<sup>1</sup>, А. Е. ПАНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить фенотипическую чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам офлоксацину и моксифлоксацину и сопоставить ее с наличием в геноме МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, для определения возможности использования этих данных при формировании IV и V режимов химиотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 108 культур *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, полученных в 2018-2019 гг. из клинического материала пациентов, больных туберкулезом, в трех областях России.

Определение лекарственной чувствительности выделенных культур выполняли по стандартным методикам модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960. Выявление генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза проводили с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ», ООО «Биочип-ИМБ».

**Результаты.** Установлено, что из 66 культур, устойчивых к офлоксацину, 26 (39,4%) были чувствительны к моксифлоксацину, 40 (60,6%) – устойчивы. Таким образом, интерполяция данных теста лекарственной устойчивости МБТ к офлоксацину на моксифлоксацин является неоправданной, а использование метода абсолютных концентраций в качестве единственного фенотипического метода тестирования лекарственной чувствительности в современных лабораториях недопустимо. Показано, что высокий уровень устойчивости к моксифлоксацину (0,5 мкг/мл) обусловлен главным образом наличием в геноме замен *gyrAD94G*, *gyrAD94N* и *gyrAD94H*. Поставлен вопрос о пересмотре существующих концентраций для моксифлоксацина при проведении фенотипического тестирования лекарственной чувствительности.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, тестирование лекарственной устойчивости, фторхинолоны, критическая концентрация, мутации, *gyrA*, *gyrB*

**Для цитирования:** Вахрушева Д. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Лавренчук Л. С., Красноборова С. Ю., Панова А. Е. Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 27-31. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>

## Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin

D. V. VAKHRUSHEVA<sup>1</sup>, T. V. UMPELEVA<sup>1</sup>, N. I. EREMEEVA<sup>1</sup>, L. S. LAVRECHUK<sup>1</sup>, S. YU. KRASNOBOROVA<sup>1</sup>, A. E. PANOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural Research Institute of Phthisiopulmonology- the Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to study the phenotypic sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) to fluoroquinolones, ofloxacin and moxifloxacin and correlate it with MTB genome mutations associated with resistance to fluoroquinolones to determine the possibility to use these data when compiling chemotherapy regimens IV and V.

**Subjects and methods.** The study included 108 multiple drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* cultures obtained in 2018-2019 from specimens of tuberculosis patients from three regions of Russia.

To test drug susceptibility of the isolated cultures, standard methods of the modified method of proportions on a liquid medium by Bactec MGIT 960 were used. Genetic determinants of multiple and extensive drug resistance of tuberculosis mycobacteria were detected using the test system of TB-TEST, OOO Biochip-IMB.

**Results.** Of 66 cultures resistant to ofloxacin, 26 (39.4%) were found to be sensitive to moxifloxacin, while 40 (60.6%) were resistant. Thus, the interpolation of data of ofloxacin drug susceptibility testing to moxifloxacin is unjustified, and using the absolute concentration method as the only phenotypic drug susceptibility testing method in modern laboratories is unacceptable. It was demonstrated that the high level of resistance to moxifloxacin (0.5 µg/ml) was mainly due to the presence of the *gyrAD94G*, *gyrAD94N*, and *gyrAD94H* substitutions in the genome. It was suggested to revise the existing concentrations for moxifloxacin during phenotypic drug susceptibility testing.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility testing, fluoroquinolones, critical concentration, mutations, *gyrA*, *gyrB*

**For citations:** Vakhrusheva D. V., Umpeleva T. V., Eremeeva N. I., Lavrenchuk L. S., Krasnoborova S. Yu., Panova A. E. Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 27-31. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>

Для корреспонденции:

Вахрушева Диана Владимировна  
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Correspondence:

Diana V. Vakhrusheva  
Email: vakhrusheva@urniif.ru

В настоящее время в лабораториях учреждений противотуберкулезной службы РФ в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [4] на первом этапе обследования больных рекомендуется использование молекулярно-генетических тестов для выявления возбудителя и детерминант его лекарственной устойчивости, что позволяет в короткие сроки поставить диагноз и назначить соответствующий режим антибактериальной терапии. При получении культуры возбудителя необходимо определение ее чувствительности к широкому спектру антибактериальных препаратов (АБП) фенотипическим методом. Наиболее распространенными в РФ являются два метода: метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена и модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT. Эти два метода отличаются между собой как составом питательной среды для культивирования, так и перечнем возможных для тестирования АБП. Этот перечень определяется наличием/отсутствием для метода нормативно закрепленных критических концентраций (КК) АБП, так как без них невозможна клиническая интерпретация получаемых при тестировании результатов.

Значения КК АБП для технологии Bactec MGIT установлены в результате проведения многоцентровых международных исследований, и данные регулярно пересматриваются: уточняются значения КК, устанавливаются их величины для новых АБП, применяемых для лечения больных туберкулезом. Так, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. приведены значения КК бедаквилина, деламанида, клофазимина, которые ранее не были установлены, пересмотрены значения КК моксифлоксацина. В то же время КК для таких препаратов, как офлоксацин, канамицин, капреомицин и некоторых других, исключены из рекомендаций в связи с тем, что их применение в настоящее время ограничено или прекращено. Для АБП, таких как циклосерин, ПАСК, этамбутол и некоторых других, фенотипическое тестирование не рекомендуется в рутинной практике, так как отсутствуют достоверные сведения о совпадении лабораторных данных и клинического эффекта от применения этих АБП или значения КК для этих АБП еще не установлены [9, 10].

Перечень АБП и их КК для метода абсолютных концентраций установлены в 80-х годах прошлого века, нормативно введены Приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 [2] и с тех пор не пересматривались, хотя в данном документе указано, что КК препаратов 2-го ряда носят ориентировочный характер и должны быть уточнены в ходе дополнительных исследований.

В связи с распространением туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) воз-

будителя критически важным для клинической практики является тестирование чувствительности возбудителя к аминогликозидам и особенно к фторхинолонам, помимо изониазида и рифампицина. В настоящее время для метода абсолютных концентраций, который по-прежнему наиболее часто применяется в лабораториях противотуберкулезной службы РФ, из всей группы фторхинолонов установлена только КК для офлоксацина (2 мг/л), который не входит в рекомендуемые Федеральными клиническими рекомендациями режимы химиотерапии (РХТ) туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)/ШЛУ. В этом случае, при отсутствии в лаборатории возможности проводить исследования методом пропорций, клиническое решение о назначении тех или иных фторхинолонов в составе IV или V РХТ может приниматься по данным о чувствительности возбудителя только к офлоксацину [2-5].

Кроме того, остается актуальным вопрос о правилах включения в РХТ тех или иных фторхинолонов на основе молекулярно-генетических исследований, которые оперативно выявляя мутации, ассоциированные с устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам, не позволяют дифференцировать препараты внутри класса [4].

Цель исследования: изучить фенотипическую чувствительность МБТ к фторхинолонам офлоксацину и моксифлоксацину и сопоставить ее с наличием в геноме МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, для определения возможности использования этих данных при формировании IV и V РХТ.

## Материалы и методы

*Характеристика выборки МБТ.* В исследование включено 108 культур МБТ, полученных в 2018-2019 гг. из клинического материала пациентов, больных туберкулезом, в трех областях России – Челябинской (36 культур), Кемеровской (13 культур) и Свердловской (59 культур). Все культуры МБТ обладали МЛУ.

*Методы.* Предпосевную обработку, посев, микроскопическое исследование диагностического материала, видовую идентификацию и лекарственную чувствительность выделенных культур модифицированным методом пропорций на жидкой питательной среде в системе Bactec MGIT 960 осуществляли согласно стандартным методикам [4] в микробиологических лабораториях областных противотуберкулезных диспансеров Челябинской, Кемеровской областей и лаборатории УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ».

Выявление генетических детерминант МЛУ и ШЛУ возбудителя туберкулеза проводили с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ», ООО «Биочип-ИМБ». Помимо мутаций в геноме МБТ, ассоциированных с устойчивостью к рифам-

пицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и капреомицину, данный тест позволяет выявить 15 мутаций в гене *gyrA* и 23 мутации в гене *gyrB*, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам.

Статистический анализ проводили с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования

По результатам тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) с использованием технологии Bactec MGIT из 108 культур обладали лекарственной чувствительностью к офлоксацину 42 (38,9%) и моксифлоксацину 67 (62,0%). Среди 66 устойчивых к офлоксацину изолятов были еще устойчивы к моксифлоксацину 40 (60,6%), а остальные 26 (39,4%) – чувствительны.

Полученные нами результаты совпадают с данными П. Н. Голубчикова и др.: в их исследовании доля

изолятов, чувствительных к моксифлоксацину, среди офлоксацин-устойчивых изолятов составляла от 28,3 до 51,5% в зависимости от группы пациентов [1].

Приведенные данные свидетельствуют, что в современных лабораториях в обязательном порядке должно проводиться фенотипическое ТЛЧ ко всем используемым фторхинолонам, что возможно при методе пропорций, в частности технологии Bactec MGIT; проведение фенотипического ТЛЧ к фторхинолонам только методом абсолютных концентраций недопустимо.

Выявление детерминант лекарственной устойчивости к фторхинолонам установило наличие мутаций в гене *gyrA* в 59/108 (54,6%) образцах МБТ. В гене *gyrB* наличие мутаций выявлено у 4/108 (3,7%) культур, у 45/108 (41,7%) культур мутаций не было. При этом в 4/108 (3,7%) образцах выявлены двойные замены (в гене *gyrA* и гене *gyrB*). Наиболее частыми заменами были *gyrAD94G* – 26 (41,3%) и *gyrAA90V* – 15 (23,8%), остальные замены были более редкими (от 1 до 5 изолятов) (табл.).

**Таблица. Сопоставление результатов выявления мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* с фенотипическим ТЛЧ к офлоксацину и моксифлоксацину в системе Bactec MGIT**  
*Table. Comparison of results of detecting mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes with phenotypic DST to ofloxacin and moxifloxacin in the Bactec MGIT system*

Мутации, выявленные тест-системой "ТБ-ТЕСТ"		Кол-во изолятов всего	Результаты фенотипического ТЛЧ			
ген	тип замены		офлоксацин (2 мг/л)		моксифлоксацин (0,5 мг/л)	
			кол-во чувствительных изолятов	кол-во устойчивых изолятов	кол-во чувствительных изолятов	кол-во устойчивых изолятов
gyrA	A90V	15	1	14	11	4
	S91P	1	0	1	0	1
	A90V, S91P	3	0	3	2	1
	A90V, D94G	1	0	1	0	1
	D94A	4	0	4	2	2
	D94G	26	0	26	6	20
	D94H	2	0	2	0	2
	D94N	5	0	5	0	5
	D94Y	1	0	1	1	0
	G88A	1	0	1	0	1
gyrB	N538D	1	0	1	1	0
	S486F	1	0	1	1	0
	T539N	1	1	0	1	0
	T539P	1	1	0	0	1
	Нет мутаций		45	39	6	42

Сопоставление данных о наличии мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* и фенотипической устойчивости к офлоксацину и моксифлоксацину показало, что из 26 изолятов с заменой *gyrAD94G* все (100%) были устойчивы к офлоксацину и 20 (77%) – к моксифлоксацину. В случае с заменой *gyrAA90V* устойчивыми к офлоксацину были 14 (93,3%) из 15 изолятов и только 4/15 (26,6%) изолята были устойчивы к моксифлоксацину ( $p = 0,005$ ). Все изоляты с заменами *gyrAD94N* (5 изолятов) и *gyrAD94H* (2 изо-

лята) были устойчивыми как к офлоксацину, так и к моксифлоксацину. Из 4 изолятов с мутациями в гене *gyrB* были 3 чувствительными к моксифлоксацину, 2 – к офлоксацину.

Среди 45 изолятов без мутаций в 6 (13,3%) была установлена устойчивость к офлоксацину и в 3 (6,6%) – к моксифлоксацину.

Результаты исследований, проведенных зарубежными авторами с использованием различных технологий, показывают, что наличие замен

*gyrAD94G* и *gyrAD94N* обуславливает высокие значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) моксифлоксацина, в то время как замены *gyrAA90V* и *gyrAD94A* связаны с более низкими значениями МИК моксифлоксацина [6-8, 11].

Согласно заключению экспертов ВОЗ, для большинства изолятов МБТ с заменами *gyrAA90V*, *gyrAS91P*, *gyrAD94A* и мутациями в гене *gyrB* МИК моксифлоксацина находится в диапазоне 0,25-1 мг/л, в этом случае рекомендовано включение в РХТ моксифлоксацина в суточной дозировке 800 мг. В то же время МИК моксифлоксацина для изолятов с заменами *gyrAD94G*, *gyrAD94N*, *gyrAD94H* находятся в диапазоне 1-2 мг/л и выше, в данном случае включение моксифлоксацина в РХТ нецелесообразно [9, 10].

Таким образом, актуальными являются вопросы о корректировке значений КК моксифлоксацина (с 0,5 на 0,25 мг/л) и концентрации клинического

предела (Clinical breakpoint) (с 2,0 на 1,0 мг/л) при проведении ТЛЧ в системе Bactec MGIT, а также о возможности использования молекулярно-генетических исследований для обоснованного включения тех или иных препаратов группы фторхинолонов в РХТ.

### Заключение

Полученные результаты продемонстрировали, что интерполяция данных о лекарственной чувствительности МБТ к офлоксацину на моксифлоксацин (что, в частности, происходит при использовании результатов метода абсолютных концентраций) является неоправданной.

Молекулярно-генетические методы могут служить лишь первым этапом дифференцированного подхода по включению разных групп фторхинолонов в РХТ, который нуждается в коррекции по результатам ТЛЧ.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность И. Н. Горшковой и Л. П. Гавриловой за предоставленные для анализа культуры МБТ.

**Gratitude.** The authors express their deepest gratitude to I.N. Gorshkova and L.P. Gavrilova for provision of MBT cultures for this analysis.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Павлова В. Е., Щерцов Д. Ю., Аллилуев А. С. Исследование перекрестной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Томской области // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 12. - С. 7-12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>.
2. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - 68 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. - М., 2015. - 35 с.
5. Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». - М., 2020. - 121 с.
6. Farhat M. R., Jacobson K. R., Franke M. F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C. D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. - 2016. - Vol. 54, № 3. - P. 727-733. DOI: 10.1128/JCM.02775-15.
7. Jing Li, Xu Gao, Tao Luo, Jie Wu, Gang Sun, Qingyun Liu, Yuan Jiang, Yangyi Zhang, Jian Mei & Qian Gao Association of *gyrA/B* mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Emerg. Microb. Infect. - 2014. - Vol. 3, № 1. - P. 1-5. DOI: 10.1038/emi.2014.21.
8. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W. B., Aung K. J. M., Hossain M. A., Fissette K., Rieder H. L., Meehan C. J., de Jong B. C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J. Antimicrob. Chemother. - 2016. - Vol. 71. Issue 2. - P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>.

### REFERENCES

1. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Pavlova V.E., Schegertsov D.Yu., Alliluev A.S. The study of cross resistance of MTB to certain anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 7-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>.
2. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
3. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vzbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015, 68 p.
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2015, 35 p.
5. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Federal clinical guidelines on tuberculosis in adults]. Moscow, 2020, 121 p.
6. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 727-733. doi: 10.1128/JCM.02775-15.
7. Jing Li, Xu Gao, Tao Luo, Jie Wu, Gang Sun, Qingyun Liu, Yuan Jiang, Yangyi Zhang, Jian Mei & Qian Gao Association of *gyrA/B* mutations and resistance levels to fluoroquinolones in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microb. Infect.*, 2014, vol. 3, no. 1, pp. 1-5. doi: 10.1038/emi.2014.21.
8. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J.M., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, vol. 71, issue 2, pp. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>.



9. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. – World Health Organization 2018. – URL: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_drug\\_susceptibility\\_testing/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/)
10. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – World Health Organization 2018. – URL: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_report\\_concentrations\\_TB\\_drug\\_susceptibility/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/) (дата обращения 03.11.2019).
11. Willby M., Sikes R. D., Malik S., Metchock B., Posey J. E. Correlation between GyrA Substitutions and Ofloxacin, Levofloxacin, and Moxifloxacin Cross-Resistance in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2015. – 59, № 9. – P. 5427-5434. DOI: 10.1128/AAC.00662-15.
9. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization, 2018. Available: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_drug\\_susceptibility\\_testing/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_drug_susceptibility_testing/en/)
10. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, 2018. Available: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_technical\\_report\\_concentrations\\_TB\\_drug\\_susceptibility/en/](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_technical_report_concentrations_TB_drug_susceptibility/en/) (Accessed 03.11.2019).
11. Willby M., Sikes R.D., Malik S., Metchock B., Posey J.E. Correlation between GyrA Substitutions and Ofloxacin, Levofloxacin, and Moxifloxacin Cross-Resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, vol. 59, no. 9, pp. 5427-5434. doi: 10.1128/AAC.00662-15.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр фтизиопульмонологии и инфекционных  
заболеваний» МЗ РФ,  
620039, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50.

##### **Вахрушева Диана Владимировна**

кандидат биологических наук, заведующая научным  
отделом микробиологии и доклинических исследований.  
Тел.: +7 (343) 333-44-59.  
E-mail: [vakhrusheva@urniif.ru](mailto:vakhrusheva@urniif.ru)

##### **Умпелева Татьяна Валерьевна**

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.  
Тел.: +7 (343) 333-44-66.  
E-mail: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

##### **Еремеева Наталья Ивановна**

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник.  
Тел.: +7 (343) 333-44-66.  
E-mail: [eremeevani@ya.ru](mailto:eremeevani@ya.ru)

##### **Лавренчук Леонид Сергеевич**

младший научный сотрудник.  
Тел.: +7 (343) 333-44-66.  
E-mail: [leon5d@list.ru](mailto:leon5d@list.ru)

##### **Красноборова Светлана Юрьевна**

кандидат медицинских наук, и.о. директора.  
Тел.: +7 (343) 333-44-63.  
E-mail: [krasnoborova@urniif.ru](mailto:krasnoborova@urniif.ru)

##### **Панова Анна Евгеньевна**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр фтизиопульмонологии и инфекционных  
заболеваний» МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук,  
заведующая отделением лабораторной диагностики.  
1127423, Москва, ул. Достоевского, д. 4, кор. 2.  
Тел.: +7 (495) 681-11-66.  
E-mail: [panovaae@nmrs.ru](mailto:panovaae@nmrs.ru)

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Research Institute of Phthiopulmonology –  
the Branch of National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,  
50, XXII Parts "ezda St.,  
Yekaterinburg, 620039.

##### **Diana V. Vakhrusheva**

Candidate of Biological Sciences, Head of Research  
Department of Microbiology and Pre-Clinical Trials  
Phone: +7 (343) 333-44-59.  
Email: [vakhrusheva@urniif.ru](mailto:vakhrusheva@urniif.ru)

##### **Tatiana V. Umpeleva**

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,  
Phone: +7 (343) 333-44-66.  
Email: [tumpeleva@ya.ru](mailto:tumpeleva@ya.ru)

##### **Natalya I. Eremeeva**

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher,  
Phone: +7 (343) 333-44-66.  
Email: [eremeevani@ya.ru](mailto:eremeevani@ya.ru)

##### **Leonid S. Lavrenchuk**

Junior Researcher.  
Phone: +7 (343) 333-44-66.  
Email: [leon5d@list.ru](mailto:leon5d@list.ru)

##### **Svetlana Yu. Krasnoborova**

Candidate of Medical Sciences, Acting Director.  
Phone: +7 (343) 333-44-63.  
Email: [krasnoborova@urniif.ru](mailto:krasnoborova@urniif.ru)

##### **Anna E. Panova**

National Medical Research Center  
of Phthiopulmonology and Infectious Diseases,  
Candidate of Medical Sciences,  
Head of Laboratory Diagnostics Department.  
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,  
Moscow, 1127423  
Phone: +7 (495) 681-11-66.  
Email: [panovaae@nmrs.ru](mailto:panovaae@nmrs.ru)