



Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к изониазиду (Н) и рифампицину (R), у больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза легких (ТБ).

Материалы и методы. Методом биологических микрочипов исследован 441 образец мокроты, полученный от больных ТБ. Исследования проводили в 1-й группе – больные с подтвержденным бактериовыделением ($n = 256$) и во 2-й группе ($n = 185$) – больные без бактериовыделения. Из тех же пациентов составлена 3-я группа – больные остро прогрессирующим ТБ ($n = 52$) и 4-я группа ($n = 99$) – больные с ограниченным ТБ.

Результаты. В 1-й группе ДНК МБТ обнаружена у 79,3% пациентов, во 2-й группе – у 57,8%. Среди всех образцов мутации в генах, кодирующих лекарственную устойчивость (ЛУ) к Н, выявлены у 15,5%, МЛУ/R – у 58,1%. ЛУ к Н чаще была обусловлена мутациями в гене *katG* (49%) по сравнению с генами *inhA* (29%) и *ahpC* (4,2%). Обнаружено 13 наиболее распространенных видов мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с ЛУ к R. Доминирующими мутациями в обеих группах были мутации *Seu531->Leu* – 19,7% в 1-й группе и 24,3% во 2-й группе. В 4-й группе чаще наблюдались мутации в гене *katG* (53,7%) по сравнению с мутациями в гене *inhA* (27,7%). В 3-й группе мутации в гене *katG* зарегистрированы в 30,8%, в гене *inhA* – в 25%. Статистически значимых различий в спектре мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* между группами 1-й, 2-й и 3-й, 4-й не выявлено. Таким образом, пациенты без бактериовыделения и пациенты с ограниченным ТБ представляют собой скрытый опасный «резервуар» МБТ с МЛУ/R и ЛУ к Н.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, мутации, биочип

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность и спектр мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* к изониазиду и рифампицину, у пациентов с разными клиническими проявлениями туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 28-33. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33>

Prevalence and Patterns of Gene Mutations Associated with *M. tuberculosis* Resistance to Isoniazid and Rifampicin in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis

T. Yu. SALINA, T. I. MOROZOVA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov, Russia

ABSTRACT

The objective: to study prevalence and patterns of mutations in the *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* genes associated with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) resistance to isoniazid (H) and rifampicin (R) in patients with various clinical manifestations of pulmonary tuberculosis (TB).

Subjects and Methods. 441 sputum samples collected in tuberculosis patients were tested using biological microchips. Tests were carried out in Group 1 - patients with confirmed bacterial excretion ($n = 256$) and in Group 2 ($n = 185$) - patients without bacterial excretion. The same patients were enrolled in Group 3 - patients with acute progressing tuberculosis ($n = 52$) and Group 4 ($n = 99$) - patients with localized tuberculosis.

Results. In Group 1, DNA of *Mycobacterium tuberculosis* was found in 79.3% of patients, in Group 2 - in 57.8%. Among all samples, mutations in the genes encoding resistance to isoniazid were detected in 15.5%, resistance to rifampicin - in 58.1%. Resistance to isoniazid was more often caused by mutations in the *katG* gene (49%) versus the *inhA* (29%) and *ahpC* (4.2%) genes. We found 13 most common types of mutations in the *rpoB* gene associated with resistance to rifampicin. The dominant mutations in both groups were *Seu531->Leu* mutations - 19.7% in Group 1 and 24.3% in Group 2. In Group 1, mutations in the *katG* gene (53.7%) were observed more often than mutations in the *inhA* gene (27.7%). In Group 3, mutations in the *katG* gene were registered in 30.8%, in the *inhA* gene - in 25%. There were no statistically significant differences in patterns of mutations in the *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* genes between Groups 1, 2 and 3, 4. Thus, patients without bacterial excretion and patients with localized tuberculosis are a hidden dangerous reservoir of tuberculous mycobacteria with multiple drug resistance to rifampicin and drug resistance to isoniazid.

Key words: tuberculosis, drug resistance, mutations, biochips

For citations: Salina T. Yu., Morozova T. I. Prevalence and Patterns of Gene Mutations Associated with *M. tuberculosis* Resistance to Isoniazid and Rifampicin in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 101, no. 1, pp. 28-33 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-28-33>

Для корреспонденции:
Салина Татьяна Юрьевна
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Correspondence:
Tatiana Yu. Salina
Email: meduniv@sgmu.ru

Лекарственно-устойчивый туберкулез является глобальной проблемой здравоохранения, с которой столкнулось человечество в XXI в., как в России, так и во всем мире [1, 13, 15]. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя (ЛУ) неотступно следует за антибактериальной терапией, приводя к недостаточной эффективности лечения, высокой смертности, большим экономическим затратам и снижению темпов улучшения эпидемиологических показателей [1, 2, 15]. Диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза во всем мире остается трудной задачей, так как требуются сложная лабораторная инфраструктура, адекватное кадровое обеспечение, внедрение быстрых методов обнаружения возбудителя и определения его ЛУ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире две трети людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом не выявляются [15].

В случаях несвоевременного обнаружения первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) или невозможности ее выявления эмпирическое назначение стандартной комбинации химиопрепаратов первого ряда приводит к усилению резистентности и ее более широкому распространению [3].

На современном этапе наиболее перспективным и востребованным направлением в лабораторной диагностике туберкулеза, которое поддерживается ВОЗ, Глобальной лабораторной инициативой, является использование молекулярно-генетических методов [15]. Молекулярно-генетические методы направлены на выявление точечных мутаций в генах, кодирующих ЛУ, изучение распространенности, характера мутаций в генах и выявление среди них наиболее опасных и сопряженных с высокой степенью ЛУ, а также определение диагностической возможности обнаружения генетических мутаций у разных категорий больных.

Цель исследования: изучить распространенность и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB*, ассоциированных с ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к изониазиду (H) и рифампицину (R), у больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза легких.

Материалы и методы

Проведено проспективно-ретроспективное молекулярно-генетическое исследование 441 клинического образца мокроты. Образцы получены от больных туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2006 по 2020 г. Среди пациентов мужчин было 306 (69,4%), жен-

щин – 135 (30,6%). Возраст их колебался от 21 года до 78 лет. Клинические формы туберкулеза легких были представлены следующим образом: инфильтративный туберкулез – у 335 (76%), диссеминированный – у 47 (10,7%), туберкулемы – у 19 (4,3%), очаговый – у 12 (2,7%), фиброзно-кавернозный туберкулез – у 18 (4,1%), иные клинические формы (генерализованный туберкулез, казеозная пневмония, цирротический туберкулез) наблюдались в единичных случаях, всего у 12 (2,7%) человек. Все пациенты имели ВИЧ-отрицательный статус. Среди 441 пациента впервые выявленные составили 93,9% (414 чел.), рецидивы – 4,8% (21 чел.), случаи повторного лечения – 1,5% (6 чел.). Бактериовыделение, подтвержденное методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие (ВАСТЕС MGIT960) и плотные питательные среды, выявлено у 256 (58,1%) пациентов, деструктивные изменения в легких – у 289 (65,5%). У всех пациентов изучение спектра мутаций в ДНК *M. tuberculosis* проводили методом биологических микрочипов с применением набора реагентов «ТВ-БИОЧИП-MDR» (ООО «Биочип-ИМБ»), Москва. Результаты реакции регистрировали на портативном анализаторе биочипов «Чипдетектор-01» с соответствующим программным обеспечением Imageware, Россия. Исследования проводили в сравнительном аспекте в группах. В 1-ю группу включены больные с подтвержденным бактериовыделением ($n = 256$), во 2-ю группу – больные, у которых никакими микробиологическими методами выделить МБТ не удалось ($n = 185$). Среди 441 пациента были сформированы 3-я группа – больные остропрогрессирующим туберкулезом (формы – диссеминированный, генерализованный, казеозная пневмония) ($n = 52$) и 4-я группа – пациенты с ограниченным туберкулезом с преобладанием продуктивных реакций (формы – очаговый, туберкулемы, инфильтративный туберкулез) ($n = 99$).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6,0. Для установления статистической значимости различий показателей в группах использовали χ^2 -тест. В качестве критического уровня статистической значимости был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований ДНК *M. tuberculosis* в количестве, достаточном для определения наличия мутаций, ассоциированных с ЛУ, была выделена в 310 (70,3%) из 441 клинического образца мокроты. Из них мутации в генах,

Таблица 1. Спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью МБТ к изониазиду (включая МЛУ) у пациентов с доказанным (1-я группа) и недоказанным (2-я группа) бактериовыделением

Table 1. Patterns of mutations in the *katG*, *inhA*, *ahpC* genes associated with tuberculous mycobacteria resistance to isoniazid (including MDR) in patients with confirmed (Group 1) and not confirmed (Group 2) bacterial excretion

Наличие мутации в генах		1-я группа (ДНК+) (n = 203) абс/%	2-я группа (ДНК+) (n = 107) абс/%	p	Всего (n = 310) абс/%
<i>katG</i> , из них	1	99 (48,8)	53 (49,5)	0,8671	152 (49)
Ser315->Thr1		68 (68,7)	33 (62,2)	0,3419	
Ser315->Arg1		6 (6,1)	6 (11,3)	0,9169	
Ser315->Gly1		7 (7,1)	6 (11,3)	0,7369	
редкие виды мутаций		14 (14,2)	3 (5,6)	0,5329	
сочетание мутаций внутри гена		4 (4,1)	5 (9,4)	0,8445	
<i>inhA</i> , из них	2	62 (30,5)	28 (26,2)	0,8966	90 (29)
inha_T15		41(66,1)	20 (71,4)	0,9168	
inha_A8		4 (6,5)	1 (3,6)	0,5795	
inha_G16		5(8,6)	2 (7,2)	0,2351	
редкие виды мутаций		7(11,3)	1 (3,6)	0,2951	
сочетание мутаций внутри гена		5(8,1)	4 (14,3)	0,3647	
<i>ahpC</i>	3	8 (3,94)	5 (4,7)	0,7380	13 (4,2)
<i>katG</i> + <i>inhA</i>		25 (12,3)	15 (14)	0,6154	
<i>katG</i> + <i>ahpC</i>		3 (1,4)	2 (1,9)	0,7368	
<i>katG</i> + <i>inhA</i> + <i>ahpC</i>		4 (1,97)	3 (2,8)	0,6087	

Примечание: ДНК+ – пациенты, у которых было достаточно ДНК для определения мутаций.

ассоциированные с ЛУ к изониазиду (Н), выявлены в 48 (15,5%) образцах, в 180 (58,1%) образцах обнаружены мутации в генах, ассоциированные с ЛУ к рифампицину (R), то есть множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/R). Из числа пациентов с бактериовыделением, установленным бактериологическими методами, ДНК *M. tuberculosis* обнаружена у 203/256 (79,3%) человек, без бактериовыделения – у 107/185 (57,8%) пациентов.

Многочисленными исследованиями было доказано, что ЛУ к изониазиду ассоциирована с мутациями ДНК *M. tuberculosis* в нескольких генах: *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA* *ndh*, *iniABC*, *fadE*, *furA*, *Rv1592c* и *Rv1772* [1, 9, 10, 14], из которых основными являются мутации в трех генах: *katG*, *inhA*, *ahpC* [11]. Результаты обнаружения нами мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* у больных 1-й группы и 2-й группы представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в обеих группах преобладали мутации в гене *katG* – 99/203 (48,8%) в 1-й группе и 53/107 (49,5%) во 2-й группе. Среди всех образцов на их долю приходилось 49% мутаций, что статистически значимо больше по сравнению с мутациями в гене *inhA* – 29% ($p_{1-2} = 0,0023$) и *ahpC* – 4,2% ($p_{1-3} < 0,001$). По данным литературы, мутации в гене *katG* МБТ, ответственным за активацию пролекарства Н каталазой-пероксидазой, являются основной причиной развития резистентности к Н [14], составляя, по данным некоторых исследователей, 89% от всех мутаций [11]. Из них доминирующей мутацией в нашем исследовании была мутация

Ser315->Thr1, которая незначительно чаще встречалась у больных в 1-й группе – 68/99 (68,7%) против 33/53 (62,2%) во 2-й группе, $p > 0,05$. По данным литературы, мутация Ser315->Thr1 является наиболее неблагоприятной, так как МБТ с этой мутацией полностью сохраняют вирулентность, имеют высокий уровень ЛУ, а также обладают наибольшим потенциалом широкого распространения в качестве изолятов с МЛУ [16].

Изониазид также ингибирует синтез миколовых кислот через НАДН-зависимую эноилацил (АСР)-редуктазу, кодируемую геном *inhA* [10]. Повышение содержания фермента эноилацил (АСР)-редуктазы, возникшее в результате мутации в гене *inhA*, подавляет ингибирующее действие изониазида на МБТ, участвуя в детоксикации его промежуточного продукта [10]. В этом же процессе принимает участие и фермент алкил-гидропероксидредуктаза, кодируемый геном *ahpC*, мутации в котором являются компенсаторными, за потерю активности каталазы/пероксидазы, а не служат непосредственной причиной ЛУ к Н [12].

В нашем исследовании мутации в гене *inhA* обнаружены у 90/310 (29%) пациентов, из них 62/203 (30,5%) из 1-й группы и 28/107 (26,2%) из 2-й группы, в гене *ahpC* – у 13/310 (4,2%) пациентов, из них 8/203 (3,9%) из 1-й группы и 5/107 (4,7%) из 2-й группы. Статистически значимых различий между группами в наличии мутаций в генах *inhA* и *ahpC* и спектре мутаций внутри этих генов не выявлено (табл. 1). Также не обнаружено различий в двух группах и по частоте распространения сочетания

мутаций одновременно в двух (*katG* + *inhA* и *katG* + *ahpC*) и трех генах (*katG* + *inhA* + *ahpC*), которые встречались в 32/203 (15,8%) образцах пациентов 1-й группы и в 20/107 (18,7%) образцах пациентов 2-й группы. Исследованиями [7] на основании полногеномного секвенирования было показано, что изоляты МБТ с МЛУ и моноустойчивостью к Н в большом проценте случаев имеют комбинации мутаций в разных генах, которые сопряжены с высоким уровнем ЛУ.

Наши результаты исследования распространенности и спектра мутаций в гене *groB*, ассоциированных с ЛУ к R, представлены в табл. 2. Механизм действия R заключается в связывании с β-субъединицей РНК-полимеразы, участвующей в удлинении матричной РНК, а мутации в *rpoB* приводят к резистентности МБТ к этому препарату [4].

Нами было обнаружено 13 наиболее распространенных видов мутаций в гене *rpoB*. Как следует из данных табл. 2, доминирующими мутациями в обеих группах были мутации *Seu531->Leu* – в 40/203 (19,7%) образцах мокроты пациентов 1-й группы и в 26/107 (24,3%) образцах мокроты пациентов 2-й группы. Существенных различий между группами по частоте встречаемости разных видов мутаций не получено. По данным литературы, наиболее распространенными мутациями, ассоциированными с устойчивостью к R, являются замены в кодонах *rpoB* 531 [6, 11], 526 (31%) и 516 (15%) [5]. Мутации в кодонах 526-531 придают самый высокий уровень устойчивости к R [8]. Мутации в 531-м кодоне ДНК МБТ, выделенных от исследуемых пациентов, встречались в 105/310 (34,2%) образцах, из них в 1-й группе – в 63/203 (31%), во 2-й группе – в 39/107 (36,4%). В исследованной нами выборке мутации в кодонах 526 и 516 встречались редко (табл. 2). Обращает на себя внимание большое число сочетания мутаций внутри гена: от 2 до 4 в образцах пациентов обеих групп. Так, в 1-й группе сочетанные мутации зарегистрированы в 22/203 (10,8%) образцах, во 2-й группе – в 18/107 (16,8%).

Таблица 3. Спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к изониазиду (включая МЛУ), и в гене *rpoB*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, у пациентов 3-й и 4-й групп

Table 3. Patterns of mutations in the *katG*, *inhA*, *ahpC* genes associated with resistance to isoniazid (including multiple drug resistance) and in the *rpoB* gene associated with resistance to rifampicin in patients from Groups 3 and 4

Мутации в генах		3-я группа (ДНК+) (n = 52) абс/%	4-я группа (ДНК+) (n = 54) абс/%	p
<i>katG</i> , из них	1	16 (30,8)	29 (53,7)	0,0167
Ser315->Thr1		11 (68,8)	18 (62,1)	0,4354
Ser315->Arg1		2 (12,5)	4 (13,8)	0,9013
Ser531->Gly		2 (12,5)	1 (3,5)	0,3477
Ser315-> Gly		0	4 (13,8)	–
сочетание мутаций внутри гена		1 (6,3)	2 (6,9)	0,9385

Таблица 2. Спектр наиболее часто встречающихся мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью МБТ к рифампицину, у пациентов с доказанным (1-я группа) и недоказанным (2-я группа) бактериовыделением

Table 2. Patterns of the most frequent mutations in the *rpoB* genes associated with tuberculous mycobacteria resistance to rifampicin in patients with confirmed (Group 1) and not confirmed (Group 2) bacterial excretion

Мутации в гене <i>rpoB</i>	1-я группа (ДНК+) n = 203 абс/%	2-я группа (ДНК+) n = 107 абс/%	p
Leu533->Pro	2 (0,98)	2 (1,9)	0,4688
Leu511->Pro	7 (3,5)	1 (0,93)	0,0340
Ser531->Leu	40 (19,7)	26 (24,3)	0,3026
Asp516->Val	2 (0,98)	1 (0,93)	0,8873
Leu511->Arg	2 (0,98)	3 (2,8)	0,4680
Ser531->Trp	9 (4,43)	6 (5,6)	0,6817
Ser512->Arg	2 (0,98)	1(0,93)	0,8873
Ser531->Cys	2 (0,98)	1 (0,93)	0,8873
His526->Arg	4 (0,98)	1 (0,93)	0,5122
His526->Gln	3 (0,98)	0	-
Ser512->Thr	4 (1,97)	1 (0,93)	0,5122
Ser531->Gln	12 (5,9)	6 (5,6)	0,9145
Gln513->Gly	3 (1,41)	1 (0,93)	0,9318
Множественные мутации внутри гена (от 2 до 4)	22 (10,8)	18 (16,8)	0,1373

В дальнейшем мы проводили сравнительные исследования спектра мутаций, ассоциированных с ЛУ к Н и R, у больных 3-й группы (n = 52) и 4-й (n = 99). В количестве, достаточном для определения ЛУ, ДНК МБТ в 3-й группе была выделена у 52/52 (100%) пациентов, в 4-й группе – только у 54/99 (54,5%). Мутации в генах, ассоциированных с ЛУ МБТ к Н, в 3-й группе были выявлены в 6/52 (11,5%) образцах, МЛУ/R – в 18/52 (34,6%) образцах, в 4-й группе – в 10/54 (18,5%) и 24/54 (44,4%) образцах соответственно. Спектр мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ к Н и R, в 3-й и 4-й группах представлен в табл. 3.

Таблица 3. Окончание
Table 3. Ending

Мутации в генах		3-я группа (ДНК+) (n = 52) абс/%	4-я группа (ДНК+) (n = 54) абс/%	p
<i>inhA</i> , из них	2	13 (25)	15 (27,7)	0,8291
<i>inhA_T15</i>		6 (46,2)	11 (73,3)	0,1450
<i>inhA_A8</i>		2 (15,4)	1 (6,6)	0,4764
<i>inhA_G16</i>		3 (23,1)	1 (6,6)	0,22295
сочетание мутаций внутри гена		2 (15,4)	2 (13,3)	0,8789
<i>ahpC</i>	3	0	0	–
<i>katG</i> + <i>inhA</i>		9 (17,3)	10 (18,5)	0,8720
<i>rpoB</i>	4	18 (34,6)	24 (44,4)	0,3024
Met515->Ile		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Leu511->Pro		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Ser531->Leu		8 (44,4)	11 (45,8)	0,9828
Ser512->Arg		1 (5,5)	3 (12,5)	0,4295
Ser531->Trp		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
His526->Gln		1 (5,5)	1 (4,6)	0,8949
Ser512->Thr		0	1 (4,6)	–
сочетание мутаций внутри гена		5 (34,6)	5 (20,8)	0,7837

Как следует из данных табл. 3, в ДНК МБТ образцов из 4-й группы статистически значимо чаще наблюдали мутации в гене *katG* 29/54 (53,7%) по сравнению с мутациями в гене *inhA* 15/54 (27,7%), $p_{1-2} = 0,0064$. В 3-й группе ДНК МБТ с мутацией в гене *katG* были зарегистрированы в 16/52 (30,8%), в гене *inhA* – в 13/52 (25%) образцах, $p_{1-2} = 0,5054$. В гене *rpoB* мутации выявлены в 18/52 (34,6%) образцах из 3-й группы и в 24/54 (44,4%) образцах из 4-й группы, но различия статистически не значимы. В обеих группах доминирующей мутацией была мутация Ser531->Leu, которая встречалась в 8/52 (44,4%) образцах из 3-й группы и в 11/54 (45,8%) из 4-й группы. Статистически значимых различий в спектре мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* между образцами ДНК МБТ пациентов 3-й и 4-й групп не получено.

Заключение

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования спектра и распространенности мутаций в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB*, ассоциированных с ЛУ МБТ к Н и R, статистически значимых различий в группах больных туберкулезом с установленным бактериовыделением и без него, а также остропрогрессирующими формами и ограниченными, преимущественно продуктивными, формами туберкулеза не выявлено.

Таким образом, пациенты без бактериовыделения, у которых невозможно тестирование ЛУ МБТ традиционными бактериологическими методами, представляют собой невыявленный опасный «резервуар» возбудителей с МЛУ/R и ЛУ к Н.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Баласаянц Г. С., Васильева И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туб. и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-60.
2. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17.
3. Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е., Ивахненко О. И., Новоселова Е. А., Шевкун Н. А. Лекарственно-устойчивый туберкулез: перспективы ускоренной диагностики и химиотерапии // Бактериология. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 25-34.
4. Ayanwale O. Abraham, Adabara U. Nasiru1, Adeniyi K. Abdulazeez, Oyewole O. Seun, David W. Ogonna. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Am. J. Biomed. Sci. Res. – 2020. – № 5. – P. 378-383.

REFERENCES

1. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasayants G.S., Vasilyeva I.A.. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 54-60. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
3. Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Ivakhnenko O.I., Novoselova E.A., Shevkun N.A. Drug resistant tuberculosis: prospects for express diagnosis and chemotherapy. *Bakteriologiya*, 2017, vol. 2, no. 1, pp. 25-34. (In Russ.)
4. Ayanwale O. Abraham, Adabara U. Nasiru1, Adeniyi K. Abdulazeez, Oyewole O. Seun, David W. Ogonna. Mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Biomed. Sci. Res.*, 2020, no. 5, pp. 378-383.

5. Caws M., Duy P. M., Tho D. Q., Lan N. T., Hoa D. V., Farrar J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a hospital in Vietnam // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 7. – P. 2333-2337.
6. Eddabra R., Neffa M. Mutations associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Moroccan patients: systematic review // *Interdiscip Perspect Infect Dis.* – 2020. – № 9. Электронный ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568785/>. Дата обращения 29.10.2022.
7. Liu L., Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // *Emerg. Microb. Infect.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 1-10.
8. Nguyen T. N. A., Anton-Le Berre V., Bañuls A. L., Nguyen T. V. A. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; a literature review // *Front Microbiol.* – 2019. – Vol. 16. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794>.
9. Palomino J. C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antibiotics.* – 2014. – № 3. – P. 317-340.
10. Rawat R., Whitty A., Tonge P. J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *InhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: Adduct affinity and drug resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – № 100. – P.13881-13886.
11. Reta M. A., Alemnew B., Abate B. B., Fourie P. B. Prevalence of drug resistance-conferring mutations associated with isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2021. – № 26. – P. 207-218.
12. Sherman D. R., Mdluli K., Hickey M. J., Arain T. M., Morris S. L., Barry C. E., 3rd., Stover C. K. Compensatory *ahpC* gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Science.* – 1996. – № 272. – P. 1641-1643.
13. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2015. – № 19. – P. 1276-1289.
14. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature.* – 1992. – № 358. – P. 591-593.
15. WHO. Global TB report, 2021.
16. Wengenack N. L., Uhl J. R., St. Amand A. L. et al. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* *kat G* (Ser315-Thr) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward isoniazid // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – P. 722-727.
5. Caws M., Duy P.M., Tho D.Q., Lan N.T., Hoa D.V., Farrar J. Mutations prevalent among rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a hospital in Vietnam. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 7, pp. 2333-2337.
6. Eddabra R., Neffa M. Mutations associated with rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Moroccan patients: systematic review. *Interdiscip Perspect Infect Dis.*, 2020, no. 9. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568785/>. Accessed 29.10.2022.
7. Liu L., Jiang F., Chen L., Zhao B., Dong J., Sun L., Zhu Y., Liu B., Zhou Y., Yang J., Zhao Y., Jin Qi., Zhang X. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerg. Microb. Infect.*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 1-10.
8. Nguyen T.N.A., Anton-Le Berre V., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A. Molecular diagnosis of drug-resistant tuberculosis; a literature review. *Front Microbiol.*, 2019, vol. 16. Available: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00794>.
9. Palomino J.C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*, 2014, no. 3, pp. 317-340.
10. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *InhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: Adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, no. 100, pp. 13881-13886.
11. Reta M.A., Alemnew B., Abate B.B., Fourie P.B. Prevalence of drug resistance-conferring mutations associated with isoniazid- and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2021, no. 26, pp. 207-218.
12. Sherman D.R., Mdluli K., Hickey M.J., Arain T.M., Morris S.L., Barry C.E., 3rd., Stover C.K. Compensatory *ahpC* gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 1996, no. 272, pp. 1641-1643.
13. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2015, no. 19, pp. 1276-1289.
14. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, 1992, no. 358, pp. 591-593.
15. WHO, Global TB report, 2021.
16. Wengenack N.L., Uhl J.R., St. Amand A.L. et al. Recombinant *Mycobacterium tuberculosis* *kat G* (Ser315-Thr) is a competent catalase-peroxidase with reduced activity toward isoniazid. *J. Infect. Dis.*, 1997, vol. 176, pp. 722-727.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры фтизиатрии.
Тел.: +7 (8452) 26-56-08.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии ИДПО.
Тел./факс: +7 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Russian Ministry of Health,
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012.

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Phthisiology Department.
Phone: +7 (8452) 26-56-08.
Email: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology
Department with Professional Development Training
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Поступила 01.11.2022

Submitted as of 01.11.2022