



Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью

А. В. КУКУРИКА, Е. И. ВЕСЕЛОВА, А. Б. ПЕРЕГУДОВА

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализированы 57 публикаций, посвященных изучению генетических механизмов формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к бедаквину, деламаниду, претоманиду, линезолиду и клофазимину. Выявление генетических факторов лекарственной устойчивости МБТ – основа поиска новых мишеней при создании противотуберкулезных препаратов и разработки методов тестирования лекарственной чувствительности.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, микобактерия туберкулеза, противотуберкулезные препараты, мутации.

Для цитирования: Кукурика А. В., Веселова Е. И., Перегудова А. Б. Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 87–93. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93>

Genetic Aspects of *Mycobacterium Tuberculosis* Resistance to New Anti-Tuberculosis Drugs

A. V. KUKURIKA, E. I. VESELOVA, A. B. PEREGUDOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

We analyzed 57 publications devoted to study of genetic mechanisms of formation of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to bedaquiline, delamanid, pretomanid, linezolid, and clofazimine. Identification of genetic factors of MTB drug resistance make the basis to search for new targets in development of anti-tuberculosis drugs and methods for drug susceptibility testing.

Key words: drug resistance, *mycobacterium tuberculosis*, anti-tuberculosis drugs, mutations.

For citations: Kukurika A. V., Veselova E. I., Peregudova A. B. Genetic aspects of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to new anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 4, pp. 87–93 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) является одной из главных проблем для успешного осуществления противотуберкулезных программ во всем мире. Высокий показатель распространенности туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ ТБ) представляет серьезную угрозу для здоровья населения.

Двумя основными причинами возникновения и распространения МЛУ/ШЛУ ТБ остаются передача таких МБТ от человека к человеку и ненадлежащее использование ПТП. Приобретенная лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ формируется вследствие мутаций в генах, кодирующих белки-мишени или белки-модификаторы ПТП.

МБТ обладают природной лекарственной устойчивостью, опосредованной наличием большого числа генов и генетических систем, формирующих

резистом. Частота возникновения мутаций, связанных с формированием ЛУ, варьирует в зависимости от генетических особенностей как штамма МБТ, так и организма-хозяина, их взаимодействия, особенностей метаболизма ПТП. Понимание и анализ генетических факторов ЛУ – один из основных аспектов при разработке новых лекарственных средств (ЛС) и методов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Генетические детерминанты устойчивости хорошо изучены для большинства давно используемых ПТП, а ЛУ к новым и перепрофилированным ЛС остается менее понятной. Установлено, что МБТ формируют биопленочный механизм для противодействия новым ПТП. Такие микобактерии зачастую демонстрируют высокую вирулентность за счет заимствования механизма устойчивости от существующих мутантных штаммов. Компенсаторная эволюция, клональная интерферен-

ция, снижение проницаемости клеточной стенки, сверхэкспрессия эффлюксных помп, модификация и модуляция мимикрии мишеней являются ключевыми звеньями формирования ЛУ [47].

Бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), претоманид (Pa), линезолид (Lzd) и клофазимин (Cfz) весьма перспективны и активно внедряются в схемы химиотерапии ЛУ ТБ [1, 2, 2, 56]. Несмотря на имеющиеся данные об оптимальном клиническом использовании комбинированных схем для минимизации риска возникновения ЛУ [8], описываются случаи резистентности штаммов МБТ к нескольким новым ПТП [23].

Бедаквилин и клофазимин

Bdq ингибирует АТФ-синтазу МБТ путем связывания с субъединицей С, лишая бактерии АТФ. Ранее было доказано, что мутации в гене *atpE*, кодирующем трансмембранную олигомерную С-субъединицу АТФ-синтазы, предотвращают взаимодействие препарата с его мишенью [26, 56]. В большинстве случаев фенотипическая резистентность к Bdq обусловлена мутациями в репрессоре транскрипции *mmpR* (*rv0678*), который кодирует эффлюксную помпу *mmpS5-mmpL5* [3, 8, 53]. Было обнаружено, что нецелевые мутации в генах *rv0678* и *perQ* (Хаа-Pro-аминопептидазе) представляют основной механизм устойчивости к Bdq [12, 32, 49, 50] и перекрестной устойчивости к Bdq и Cfz [4, 13, 14, 19, 46, 48, 25]. Мутации в *rv0678* могут быть первым переходным этапом при обнаружении сопротивления низкого уровня, за которым следует высокий уровень устойчивости за счет фиксированных мутаций в *atpE* [18]. Открытие *rv0678* и *perQ* было важным, поскольку, в отличие от *atpE*, мутации в этих генах вызывают лишь умеренное повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК), а воспроизводимость фенотипического ТЛЧ для этих механизмов низкая [27]. Другими генами, предположительно связанными с устойчивостью к Bdq, являются *atpC* и *rv1979c*.

Точный механизм действия Cfz неизвестен, однако препарат оказывает влияние на окислительно-восстановительный цикл МБТ, включая ферментативное восстановление метаболитов НАДН-дегидрогеназой, высвобождение бактерицидных активных форм кислорода, а также дестабилизацию и дисфункцию мембран [10]. Предполагается, что Cfz действует на несколько участков клетки МБТ, что подтверждается низким уровнем развития первичной резистентности в клинических наблюдениях [29, 44]. Устойчивость к Cfz в большей мере обусловлена мутациями в гене *rv0678*, дополнительно сообщается о мутациях в генах *rv1979* (кодирует вероятный мембранный переносчик аминокислот с пермеазной активностью) и *rv2535* (выполняет функцию пептидазы) [52, 54].

По данным некоторых авторов [7, 19, 21, 22], применение Cfz в анамнезе является фактором развития устойчивости МБТ к Bdq по причине мутаций в гене *rv0678*. Также мутации в *rv0678* обнаруживались у больных с МЛУ МБТ, ранее получавших лечение другими ПТП первой и второй линий [52] или появлялись спустя несколько месяцев после окончания приема Bdq [7, 34]. Некоторые группы *Mycobacterium tuberculosis* гиперчувствительны к Bdq и Cfz из-за различных мутаций в гене *mmpL5* и потери его функции [35]. Исследования выявили изоляты МБТ, устойчивые Bdq и Cfz, с отсутствием идентифицируемых мутаций в известных генах [38, 57].

Деламанид и претоманид

Нитроимидазолы нарушают синтез метокси- и кетомиколоиновых кислот – компонентов клеточной стенки МБТ. Оба соединения являются пролекарствами, которые активируются деазафлавин-зависимой нитроредуктазой, кодируемой геном *ddn* [5, 39]. В свою очередь *ddn* превращает пролекарство в три метаболита, которые включают дез-нитро-имидазол и два нестабильных побочных продукта. Соединения дез-нитро-имидазола способствуют анаэробной активности этих соединений за счет образования активных форм азота, включая оксид азота, которые затем могут усиливать уничтожение МБТ макрофагами [10, 53]. Согласно многим исследованиям, устойчивость к Dlm и Pa опосредована мутациями, происходящими в генах, связанных с активацией пролекарства (*ddn* и *fgd1*) [32], или в генах, связанных с путем биосинтеза деазафлавина F420 (*fbiA*, *fbiB* и *fbiC*) [8, 11, 28, 31, 37, 40, 39, 45]. Ген *fbiC* катализирует синтез F0, который вместе с *fbiA* и *fbiB* далее модифицируется в F420, с помощью *fgd1* перерабатывается в восстановленную форму глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [16].

В исследованиях представлены данные о мутациях в гене *rv2983* (*fbiD*), который ранее не связывали с устойчивостью к нитроимидазолам [41, 42]. Выявлено, что это гуанилтрансфераза, она необходима для синтеза кофактора F420. Исследователи сообщали об устойчивых к Dlm и Pa изолятах МБТ, которые не несут мутаций в известных генах и имеют повышение МИК до 10 раз [13, 36]. Дальнейшие исследования механизмов устойчивости к нитроимидазолам должны стать приоритетом, поскольку препараты являются частью многообещающих пероральных режимов лечения МЛУ/ШЛУ ТБ.

Линезолид

Оксазолидиноны действуют на МБТ путем связывания с V-доменом 50S рибосомной субъединицы, в частности, на центр пептидилтрансферазы, которая включает 23S рРНК и 5S рРНК, тем самым ингибируя связывание тРНК и раннюю стадию син-

Таблица. Генетические механизмы устойчивости МБТ к новым препаратам с противотуберкулезной активностью
Table. Genetic mechanisms of Mycobacterium tuberculosis resistance to new anti-tuberculosis drugs

Препарат (год открытия)	Фармакологическая группа / Механизм действия на МБТ	Ген МБТ (мишень)	Функция гена	МИК (мг/л)
Клофазимин (1954)	Риминофеназин (бактериостатическое) Связь с ДНК МБТ, выработка реактивного кислорода, подавление роста, энергетического обмена МБТ, транспорта калия	rv0678 rv1979 rv2535 ndh pepQ	Репрессия транскрипции MmpL5 Транспорт аминокислот (пермеаза) Кодировка пептидазы PepQ Окислительно-восстановительные реакции Гидролиз пептидов	0,1–1,2
Линезолид (2000)	Оксазолидинон (бактерицидное) Ингибирование синтеза белка МБТ (50S, 23S субъединиц рибосом)	rplC rrl	Образование рибосомальной пептидилтрансферазы (23S рРНК) Формирование стабильных РНК	0,25–0,5
Бедаквилин (2012)	Диарилхинолон (бактерицидное + бактериостатическое) Ингибирование АТФ-синтазы (аденозин-5'-трифосфатсинтазы)	rv0678 atpE pepQ	Репрессия транскрипции MmpL5 Кодировка С-субъединицы АТФ-синтазы Гидролиз пептидов	0,06–1,0
Деламанид (2014) Претоманид (2020)	Нитроимидазолы (бактерицидное) Селективное ингибирование синтеза миколиновой кислоты клеточной стенки МБТ	fbiA fbiB fbiC fgd1 ddn	Биосинтез коэнзима F420 из FO Катализатор окисления глюкозы-6-фосфата до 6-фосфоглюконолактона Преобразование пролекарства в ЛС	0,006–0,24 0,015–0,25

теза белка [6, 10, 41]. Устойчивость к Lzd и новому препарату из класса оксазолидинонов – сутезолиду (Stz) связана прежде всего с мутациями в генах rrl и rplC [8, 53]. Ген rplC кодирует рибосомный белок L3, расположенный на поверхности 50S рибосомной субъединицы, rrl – 23S рРНК [30, 33]. Кроме того, мутации в rplC обуславливают более высокие значения МИК, чем мутации в rrl [55]. Опубликованы данные об исследованиях штаммов с двойной ЛУ к Lzd и Pa (LPDR), в которых сообщалось, что самую высокую частоту мутаций имеет ген rplC [17]. Также в работах описываются неидентифицированные мутации, ассоциированные с устойчивостью к Lzd [15, 56].

Закключение

На основании представленных данных нами составлена таблица генетических механизмов устойчивости МБТ к новым препаратам с противотуберкулезной активностью. Согласно литературным данным, происходит неуклонное нарастание частоты и разнообразия вариантов лекарственной устойчивости возбудителя среди больных с МЛУ/ШЛУ ТБ. На текущий момент практическое здравоохранение испытывает недостаток данных о геномных вариантах лекарственной устойчивости МБТ и методах их быстрого выявления.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н., Ловачева О. В., Абрамченко А. В. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 2. – С. 8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>

2. Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т. В., Буряхин В. С., Борисов С. Е., Филиппов А. В., Кузнецова Т. А., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Лехляйдер М. В., Пантелеев А. М., Тоина С. В., Масленникова Т. И., Галахова Д. О., Попulyashina Л. Н., Саенко Г. И., Анисимова Е. С., Свичарская А. К., Сосова Н. А., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. Т. 100, № 12. – С. 44–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

3. Almeida D., Ioerger T., Tyagi S. et al. Mutations in pepQ confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob Agents Chemother. – 2016. – № 60. – P. 4590–9.

4. Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline // PLoS One. – 2014. – № 9. P. e102135.

REFERENCES

1. Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Zimina V. N., Lovacheva O. V., Abramchenko A. V. Chemotherapy for tuberculosis in Russia – the story continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 2, pp. 8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>

2. Gayda A. I., Abramchenko A. V., Romanova M. I., Toichkina T. V., Burykhin V. S., Borisov S. E., Filippov A. V., Kuznetsova T. A., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Lekhleyder M. V., Panteleev A. M., Toinova S. V., Maslennikova T. I., Galakhova D. O., Populyashina L. N., Saenko G. I., Anisimova E. S., Svicharskaya A. K., Sosova N. A., Lovacheva O. V., Maryandyshev A. O., Samoylova A. G. Substantiation of duration of chemotherapy in tuberculosis patients with multiple and pre-extensive drug resistance in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 12, pp. 44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

3. Almeida D., Ioerger T., Tyagi S., et al. Mutations in pepQ confer low-level resistance to bedaquiline and clofazimine in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 4590–9.

4. Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L., Andries K., Villellas C., Coeck N., Thys K., Gevers T., Vranckx L. et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline. *PLoS One*, 2014, no. 9, pp. e102135.

5. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Mostofa Kamal S. M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of Genomic Variants Associated with Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Naive Mycobacterium tuberculosis Clinical Strains // *J. Clin. Microbiol.* // 2020. – Vol. 58, № 11. – P. e01304-20.
6. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A. et al. RplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – № 56. – P. 2743–5.
7. Castro R. A. D., Borrell S., Gagneux S. The within-host evolution of antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis // *FEMS Microbiology Reviews.* – 2020. – fuua 071. – P. 1–27.
8. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021.
9. De Vos M., Ley S., Derendinger B., Dippenaar A., Grobbelaar M., Reuter A. et al. Emergence of bedaquiline resistance after completion of bedaquiline-based drug resistant TB treatment: a case study from South Africa // *Russ J Infect Immun.* – 2018. – № 8. – P. 566.
10. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2018, Vol. 73. – P. 1138–1151.
11. Feuerriegel S., Köser C. U., Bau D., Rusch-Gerdes S., Summers D. K., Archer J. A., Marti-Renom M. A., Niemann S. Impact of Fgd1 and ddn diversity in Mycobacterium tuberculosis complex on in vitro susceptibility to PA-824 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011 – № 55. – P. 5718–5722.
12. Ghajavand H., Kamakoli M. K., Khanipour S., Dizaji P. S., Masoumi M., Jamnani R. F., Fateh A., Siadat S. D., Vaziri F. High Prevalence of Bedaquiline Resistance in Treatment-Naïve Tuberculosis Patients and Verapamil Effectiveness // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e02530-18.
13. Ghodousi A., Rizvi A. H., Baloch A. Q., Ghafoor A., Khanzada F. M., Qadir M., Borroni E., Trovato A., Tahseen S., Cirillo D. M. Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e00915-19.
14. Hartkoorn R. C., Uplekar S., Cole S. T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – № 58. – P. 2979–81.
15. Haver H. L., Chua A., Ghode P. et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – № 59. – P. 5316–23.
16. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S. et al. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee // *Am J Respir. Crit. Care Med.* // 2016. – № 193. – P. 337–40.
17. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and Virulence Characteristics of Linezolid and Pretomanid Dual Drug-Resistant Strains Induced from Mycobacterium tuberculosis in vitro // *Infect Drug Resist.* – 2020. – № 13. – P. 1751–1761.
18. Ismail N., Ismail N. A., Omar S. V., Peters R. P. H. Study of Stepwise Acquisition of of rv0678 and atpE Mutations Conferring Bedaquiline Resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e00292-19.
19. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Data in Brief.* – 2018. – Vol. 20. – P. 1975–1983.
20. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. In vitro approaches for generation of Mycobacterium tuberculosis mutants resistant to bedaquiline, clofazimine or linezolid and identification of associated genetic variants // *J. Microbiol. Methods.* – 2018. – № 153. – P. 1–9.
21. Ismail N., Omar S. V., Joseph L., Govender N., Blows L., Ismail F., Koornhof H., Dreyer A. W., Kaniga K., Ndjeka N. Defining bedaquiline susceptibility, resistance, cross-resistance and associated genetic determinants: a retrospective Cohort study // *EBioMedicine.* – 2018. – № 28. – P. 136–142.
22. Ismail N., Peters R. P. H., Ismail N. A., et al. Clofazimine exposure in vitro selects efflux pump mutants and bedaquiline resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2019. – № 63. – P. e02141–18.
23. Kabahita J. M., Kabugo J., Kakooza F., Adam I., Guido O., Byabajungu H., Namutebi J., Namaganda M. M., Lutaaya P., Otim J., Kakembo F. E., Kanyerezi S., Nabisubi P., Sserwadda I., Kasule G. W., Nakato H., Musisi K., Oola D., Joloba M. L., Mboowa G. First report of whole-genome analysis of
5. Battaglia S., Spitaleri A., Cabibbe A. M., Meehan C. J., Utpatel C., Ismail N., Tahseen S., Skrahina A., Alikhanova N., Mostofa Kamal S.M., Barbova A., Niemann S., Groenheit R., Dean A. S., Zignol M., Rigouts L., Cirillo D. M. Characterization of Genomic Variants Associated with Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Naive Mycobacterium tuberculosis Clinical Strains. *J. Clin. Microbiol.*, 2020, vol. 58, no. 11, pp. e01304-20.
6. Beckert P., Hillemann D., Kohl T. A. et al. RplC T460C identified as a dominant mutation in linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, no. 56, pp. 2743-5.
7. Castro R. A. D., Borrell S., Gagneux S. The within-host evolution of antimicrobial resistance in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiology Reviews*, 2020, fuua 071, pp. 1–27.
8. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva, World Health Organization, 2021.
9. De Vos M., Ley S., Derendinger B., Dippenaar A., Grobbelaar M., Reuter A., et al. Emergence of bedaquiline resistance after completion of bedaquiline-based drug resistant TB treatment: a case study from South Africa. *Russ. J. Infect. Immun.*, 2018, no. 8, pp. 566.
10. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2018, vol. 73, pp. 1138–1151.
11. Feuerriegel S., Köser C. U., Bau D., Rusch-Gerdes S., Summers D. K., Archer J. A., Marti-Renom M. A., Niemann S. Impact of Fgd1 and ddn diversity in Mycobacterium tuberculosis complex on in vitro susceptibility to PA-824. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, no. 55, pp. 5718–5722.
12. Ghajavand H., Kamakoli M. K., Khanipour S., Dizaji P. S., Masoumi M., Jamnani R. F., Fateh A., Siadat S. D., Vaziri F. High Prevalence of Bedaquiline Resistance in Treatment-Naïve Tuberculosis Patients and Verapamil Effectiveness. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e02530-18.
13. Ghodousi A., Rizvi A. H., Baloch A. Q., Ghafoor A., Khanzada F. M., Qadir M., Borroni E., Trovato A., Tahseen S., Cirillo D. M. Acquisition of Cross-Resistance to Bedaquiline and Clofazimine following Treatment for Tuberculosis in Pakistan. *Antimicrobial. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00915-19.
14. Hartkoorn R. C., Uplekar S., Cole S. T. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 2979–81.
15. Haver H. L., Chua A., Ghode P. et al. Mutations in genes for the F420 biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous in vitro-selected PA-824-resistant mutants of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, no. 59, pp. 5316–23.
16. Hoffmann H., Kohl T. A., Hofmann-Thiel S., et al. Delamanid and bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, no. 193, pp. 337–40.
17. Hu M., Fu L., Wang B., Xu J., Guo S., Zhao J., Li Y., Chen X., Lu Y. Genetic and Virulence Characteristics of Linezolid and Pretomanid Dual Drug-Resistant Strains Induced from Mycobacterium tuberculosis in vitro. *Infect. Drug Resist.*, 2020, no. 13, pp. 1751–176.
18. Ismail N., Ismail N. A., Omar S. V., Peters R. P. H. Study of Stepwise Acquisition of of rv0678 and atpE Mutations Conferring Bedaquiline Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e00292-19.
19. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. Collated data of mutation frequencies and associated genetic variants of bedaquiline, clofazimine and linezolid resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Data in Brief*, 2018, vol. 20, pp. 1975–1983.
20. Ismail N., Omar S. V., Ismail N. A., Peters R. P. H. In vitro approaches for generation of Mycobacterium tuberculosis mutants resistant to bedaquiline, clofazimine or linezolid and identification of associated genetic variants. *J. Microbiol. Methods*, 2018, no. 153, pp. 1–9.
21. Ismail N., Omar S. V., Joseph L., Govender N., Blows L., Ismail F., Koornhof H., Dreyer A. W., Kaniga K., Ndjeka N. Defining bedaquiline susceptibility, resistance, cross-resistance and associated genetic determinants: a retrospective Cohort study. *EBioMedicine*, 2018, no. 28, pp. 136–142.
22. Ismail N., Peters R. P. H., Ismail N. A., et al. Clofazimine exposure in vitro selects efflux pump mutants and bedaquiline resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2019, no. 63, pp. e02141–18.
23. Kabahita J. M., Kabugo J., Kakooza F., Adam I., Guido O., Byabajungu H., Namutebi J., Namaganda M. M., Lutaaya P., Otim J., Kakembo F. E., Kanyerezi S., Nabisubi P., Sserwadda I., Kasule G.W., Nakato H., Musisi K., Oola D., Joloba M. L., Mboowa G. First report of whole-genome analysis of

- an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with bedaquiline, linezolid and clofazimine resistance from Uganda // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 68. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01101-2>
24. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75. – P. 2031–2043.
 25. Kaniga K., Hasan R., Jou R., Vasiliauskienė E., Chuchottaworn C., Ismail N., Metchock B., Miliauskas S., Viet Nhung N., Rodrigues C., Shin S., Simsek H., Smithtikarn S., Ngoc ALT, Boonyasopun J., Kazi M., Kim S., Kamolwat P., Musteikiene G., Sacopon C. A., Tahseen S., Vasiliauskaitė L., Wu M. H., Vally Omar S. Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a 5-Year Prospective In Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug Susceptibility Testing in MDR-TB Isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. e0291920. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>
 26. Karmakar M., Rodrigues C. H. M., Holt K. E., Dunstan S. J., Denholm J., Ascher D. B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in *AtpE* // *PLoS ONE*. – 2019. – № 14. – P. e0217169.
 27. Köser C. U., Maurer F. P., Kranzer K. ‘Those who cannot remember the past are condemned to repeat it’: drug-susceptibility testing for bedaquiline and delamanid // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – 80S. – S32–S35.
 28. Lee B. M., Harold L. K., Almeida D. V., Afriat-Jurnou L., Aung H. L., Forde B. M., Hards K., Pidot S. J., Ahmed F. H., Mohamed A. E., Taylor M. C., West N. P., Stinear T. P., Greening C., Beatson S. A., Nuermberger E. L., Cook G. M., Jackson C. J. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering // *PLoS Pathog.* – 2020. – № 16. – P. e1008287.
 29. Liu Y., Gao J., Du J., Shu W., Wang L., Wang Yu., Xue Z., Li L., Xu S., Pang Yu. Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. of Inf. Diseases.* – 2021. – Vol. 102 – P. 392–3.
 30. Makafe G. G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2016. – № 60. – P. 3202–6.
 31. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – № 103. – P. 431–6.
 32. Mansjö M., Karlsson Lindsjö O., Grönfors Seeth C., Groenheit R., Werngren J. The *ddn Trp20Stop* Mutation and Its Association with Lineage 4.5 and Resistance to Delamanid and Pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2022. – Vol. 66, № 12. – P. e0102622. <https://doi.org/10.1128/aac.01026-22>
 33. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C. A., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Australia // *Tuberculosis.* – 2018. – № 111. – P. 31–34.
 34. McNeil M. B., Dennison D. D., Shelton C. D. et al. In vitro isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – № 61. – P. e01296–17.
 35. Merker M., Kohl T. A., Barilar I. et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Genome Med.* – 2020. – № 12. – P. 27.
 36. Mokrousov I., Akhmedova G., Polev D., Molchanov V., Vyazovaya A. Acquisition of bedaquiline resistance by extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain of Central Asian Outbreak clade // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1295–1297.
 37. Omar S. V., Joseph L., Said H. M. et al. Whole genome sequencing for drug resistance determination in *Mycobacterium tuberculosis* // *Afr. J. Lab. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. a801.
 38. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – № 61. – P. e00900–17.
 39. Park S., Jung J., Kim J., Han S. B., Ryoo S. Investigation of Clofazimine Resistance and Genetic Mutations in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1927. <https://doi.org/10.3390/jcm11071927>
 40. Ramirez N., Vargas Q., Diaz G. Whole Genome Sequencing for the Analysis of Drug Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review for Bedaquiline and Delamanid // *Antibiotics.* – 2020. – Vol. 9. – P. 133.
 - an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolate with bedaquiline, linezolid and clofazimine resistance from Uganda. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2022, vol. 11, no. 1, pp. 68. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01101-2>
 24. Kadura S., King N., Nakhoul M., Zhu H., Theron G., Köser C. U., Farhat M. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020, vol. 75, pp. 2031–2043.
 25. Kaniga K., Hasan R., Jou R., Vasiliauskienė E., Chuchottaworn C., Ismail N., Metchock B., Miliauskas S., Viet Nhung N., Rodrigues C., Shin S., Simsek H., Smithtikarn S., Ngoc A. L. T., Boonyasopun J., Kazi M., Kim S., Kamolwat P., Musteikiene G., Sacopon C. A., Tahseen S., Vasiliauskaitė L., Wu M. H., Vally Omar S. Bedaquiline Drug Resistance Emergence Assessment in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB): a 5-Year Prospective In Vitro Surveillance Study of Bedaquiline and Other Second-Line Drug Susceptibility Testing in MDR-TB Isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2022, vol. 60, no. 1, pp. e0291920. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>
 26. Karmakar M., Rodrigues C. H. M., Holt K. E., Dunstan S. J., Denholm J., Ascher D. B. Empirical ways to identify novel Bedaquiline resistance mutations in *AtpE*. *PLoS ONE*, 2019, no. 14, pp. e0217169.
 27. Köser C. U., Maurer F. P., Kranzer K. ‘Those who cannot remember the past are condemned to repeat it’: drug-susceptibility testing for bedaquiline and delamanid. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, 80S, S32–S35.
 28. Lee B. M., Harold L. K., Almeida D. V., Afriat-Jurnou L., Aung H. L., Forde B. M., Hards K., Pidot S. J., Ahmed F. H., Mohamed A. E., Taylor M. C., West N. P., Stinear T. P., Greening C., Beatson S. A., Nuermberger E. L., Cook G. M., Jackson C. J. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering. *PLoS Pathog.*, 2020, no. 16, pp. e1008287.
 29. Liu Y., Gao J., Du J., Shu W., Wang L., Wang Yu., Xue Z., Li L., Xu S., Pang Yu. Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. of Inf. Diseases*, 2021, vol. 102, pp. 392–3.
 30. Makafe G. G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 3202–6.
 31. Manjunatha U. H., Boshoff H., Dowd C. S. et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, no. 103, pp. 431–6.
 32. Mansjö M., Karlsson Lindsjö O., Grönfors Seeth C., Groenheit R., Werngren J. The *ddn Trp20Stop* Mutation and Its Association with Lineage 4.5 and Resistance to Delamanid and Pretomanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2022, vol. 66, no. 12, pp. e0102622. <https://doi.org/10.1128/aac.01026-22>
 33. Martinez E., Hennessy D., Jelfs P., Crighton T., Chen S. C. A., Sintchenko V. Mutations associated with in vitro resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Australia. *Tuberculosis*, 2018, no. 111, pp. 31–34.
 34. McNeil M. B., Dennison D. D., Shelton C. D. et al. In vitro isolation and characterization of oxazolidinone-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, no. 16, pp. e01296–17.
 35. Merker M., Kohl T. A., Barilar I. et al. Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Genome Med.*, 2020, no. 12, pp. 27.
 36. Mokrousov I., Akhmedova G., Polev D., Molchanov V., Vyazovaya A. Acquisition of bedaquiline resistance by extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain of Central Asian Outbreak clade. *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, vol. 25, pp. 1295–1297.
 37. Omar S. V., Joseph L., Said H. M. et al. Whole genome sequencing for drug resistance determination in *Mycobacterium tuberculosis*. *Afr. J. Lab. Med.*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. a801.
 38. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, no. 61, pp. e00900–17.
 39. Park S., Jung J., Kim J., Han S. B., Ryoo S. Investigation of Clofazimine Resistance and Genetic Mutations in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 7, pp. 1927. <https://doi.org/10.3390/jcm11071927>
 40. Ramirez N., Vargas Q., Diaz G. Whole Genome Sequencing for the Analysis of Drug Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review for Bedaquiline and Delamanid. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, pp. 133.

41. Reichmuth M. L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J., Loiseau C., Borrell S., Reinhard M., Wilkinson R. J., Yotebieng M., Fenner L., Böttger E. C., Gagneux S., Egger M., Keller P. M., on behalf of the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2020. – № 64. – P. 00513–20.
42. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – № 51. – P. 1534–6.
43. Rifat D., Li S.-Y., Ioerger T., Lanoix J.-P., Lee J., Bashiri G., Sacchettini J., Nuermberger E. Mutations in Rv2983 as a novel determinant of resistance to nitroimidazole drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. – *bioRxiv*, 2018.
44. Rifat D., Li S. Y., Ioerger T., Shah K., Lanoix J. P., Lee J., Bashiri G., Sacchettini J., Nuermberger E. Mutations in fbiD (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. e01948–20.
45. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S., et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtiter assay and the BACTECTM MGITTM 960 system // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2016. – № 71. – P. 1532–9.
46. Somoskovi A., Bruderer V., Hömke R. et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment // *Eur. Respir. J.* – 2015. – № 45. – P. 554–7.
47. Swain S. S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Emerging Microbes & Infections.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1651–1663.
48. Tiberi S., Cabibbe A. M., Tomlins J., Cirillo D. M., Migliori G. B. Bedaquiline Phenotypic and Genotypic Susceptibility Testing, Work in Progress! // *EBioMedicine.* – 2018. – № 29. – P. 11–12.
49. Veziris N., Bernard C., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors // *Eur. Respir. J.* – 2017. – № 49. – P. 1601719.
50. Villellas C., Coeck N., Meehan C. J. et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – № 72. – P. 684–90.
51. Walker T. M., Miotto P., Köser C. U., Fowler P. W., Knaggs J., Iqbal Z., Hunt M., Chindelevitch L., Farhat M., Cirillo D. M., Comas I., Posey J., Omar S. V., Peto T. E., Suresh A., Uplekar S., Laurent S., Colman R. E., Nathanson C. M., Zignol M., Walker A. S., CRyPTIC Consortium; Seq&Treat Consortium; Crook D. W., Ismail N., Rodwell T. C. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis // *Lancet Microbe.* – 2022. – Vol. 3, № 4. – P. e265–e273. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
52. Xu J., Wang B., Hu M. et al. Primary clofazimine and bedaquiline resistance among isolates from patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2017. – 61. – P. e00239–17.
53. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea // *Ann. Lab. Med.* – 2018. – Vol. 38. – P. 563–568.
54. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2015. – № 70. – P. 2507–10.
55. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2016. – № 60. – P. 2542–4.
56. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2014. – № 43. – P. 231–5.
57. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V. et al. Examination of bedaquiline and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – № 72. – P. 1901–6.
41. Reichmuth M. L., Hömke R., Zürcher K., Sander P., Avihingsanon A., Collantes J., Loiseau C., Borrell S., Reinhard M., Wilkinson R.J., Yotebieng M., Fenner L., Böttger E. C., Gagneux S., Egger M., Keller P. M., on behalf of the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA). Natural polymorphisms in *Mycobacterium tuberculosis* conferring resistance to delamanid in drug-naïve patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, no. 64, pp. 00513–20.
42. Richter E., Rüsche-Gerdes S., Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, no. 51, pp. 1534–6.
43. Rifat D., Li S.-Y., Ioerger T., Lanoix J.-P., Lee J., Bashiri G., Sacchettini J., Nuermberger E. Mutations in Rv2983 as a novel determinant of resistance to nitroimidazole drugs in *Mycobacterium tuberculosis*. *bioRxiv*, 2018.
44. Rifat D., Li S. Y., Ioerger T., Shah K., Lanoix J. P., Lee J., Bashiri G., Sacchettini J., Nuermberger E. Mutations in fbiD (Rv2983) as a Novel Determinant of Resistance to Pretomanid and Delamanid in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. e01948–20.
45. Schena E., Nedialkova L., Borroni E., Battaglia S., Cabibbe A. M., Niemann S. et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtiter assay and the BACTECTM MGITTM 960 system. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, no. 71, pp. 1532–9.
46. Somoskovi A., Bruderer V., Hömke R. et al. A mutation associated with clofazimine and bedaquiline cross-resistance in MDR-TB following bedaquiline treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45, pp. 554–7.
47. Swain S. S., Sharma D., Hussain T., Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1651–1663.
48. Tiberi S., Cabibbe A. M., Tomlins J., Cirillo D. M., Migliori G. B. Bedaquiline Phenotypic and Genotypic Susceptibility Testing, Work in Progress! *EBioMedicine*, 2018, no. 29, pp. 11–12.
49. Veziris N., Bernard C., Guglielmetti L. et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors. *Eur. Respir. J.*, 2017, no. 49, pp. 1601719.
50. Villellas C., Coeck N., Meehan C. J. et al. Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, no. 72, pp. 684–90.
51. Walker T. M., Miotto P., Köser C. U., Fowler P. W., Knaggs J., Iqbal Z., Hunt M., Chindelevitch L., Farhat M., Cirillo D. M., Comas I., Posey J., Omar S. V., Peto T. E., Suresh A., Uplekar S., Laurent S., Colman R. E., Nathanson C. M., Zignol M., Walker A. S., CRyPTIC Consortium; Seq&Treat Consortium; Crook D. W., Ismail N., Rodwell T. C. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*, 2022, vol. 3, no. 4, pp. e265–e273. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
52. Xu J., Wang B., Hu M. et al. Primary clofazimine and bedaquiline resistance among isolates from patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, 61, pp. e00239–17.
53. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid Minimum Inhibitory Concentration Distributions and Resistance-related Gene Mutations in Multidrug-resistant and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in Korea. *Ann. Lab. Med.*, 2018, vol. 38, pp. 563–568.
54. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2015, no. 70, pp. 2507–10.
55. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, no. 60, pp. 2542–4.
56. Zhang Z., Pang Y., Wang Y. et al. Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2014, no. 43, pp. 231–5.
57. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V. et al. Examination of bedaquiline and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, no. 72, pp. 1901–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел.: +7 (495) 681-11-66

Кукурика Анастасия Владимировна
Специалист центра социально значимых инфекций
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Веселова Елена Игоревна
К.м.н., научный сотрудник научного отдела
инфекционной патологии
E-mail: drveselovae@mail.ru

Перегудова Алла Борисовна
К.м.н., заведующая инфекционным
отделением
E-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66*

Anastasia V. Kukurika
*Specialist of Center of Socially Important Infections
Email: nastya_kukurika@mail.ru*

Elena I. Veselova
*Candidate of Medical Sciences,
Researcher of Infectious Pathology Research Department
Email: drveselovae@mail.ru*

Alla B. Peregudova
*Candidate of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department
Email: PeregudovaAB@nmrc.ru*

Поступила 08.11.2022

Submitted as of 08.11.2022