



Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro

Д.В. БЕЛЯЕВ, Т.В. УМПЕЛЕВА, Д.В. ДИАНОВ, Л.С. ЛАВРЕНЧУК, Т.Ю. БОТЕВА, Д.В. ВАХРУШЕВА

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Екатеринбург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить роль мутации *rpoB* Leu430Pro в степени фенотипической устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину.

Материалы и методы. ВОЗ классифицирует мутации *rpoB* Leu430Pro микобактерий туберкулеза как мутацию «пограничной» резистентности, но имеющую клиническое значение. Мы отобрали из массива культур и проанализировали 14 изолятов *M. tuberculosis* с расхождением результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования, несущих в *rpoB* только эту мутацию. Для всех образцов было проведено определение степени фенотипической устойчивости (МИК) этих изолятов к рифампицину с использованием BACTEC MGIT 960 и среды Middlebrook 7H11.

Результаты. Показано, что 12 из 14 изолятов имели МИК рифампицина ниже текущей критической концентрации при исследовании обоими методами, то есть были фенотипически чувствительными. Один изолят был устойчив на среде Middlebrook 7H11, но чувствителен на BACTEC MGIT 960. Только один изолят, который имел дополнительную мутацию *rpoB* F425L, при тех же исследованиях продемонстрировал фенотипическую устойчивость высокого уровня. Наши данные свидетельствуют, что клиническое значение данной мутации требует уточнения, поскольку даже снижение величины критической концентрации рифампицина не приведет к однозначности молекулярно-генетических и фенотипических тестов. Необходима стандартизация использования различных молекулярно-генетических тестов и принципов их клинической интерпретации для оптимизации стратегий ведения пациентов с туберкулезом, вызванным *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, мутации пограничной резистентности, рифампицин, *rpoB* Leu430Pro, лекарственная чувствительность.

Для цитирования: Беляев Д.В., Умпелева Т.В., Дианов Д.В., Лавренчук Л.С., Ботева Т.Ю., Вахрушева Д.В. Фенотипическая устойчивость к рифампицину у *Mycobacterium tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 5. – С. 64–69. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-64-69>

Phenotypic Resistance to Rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro Mutation

D.V. BELYAEV, T.V. UMPELEVA, D.V. DIANOV, L.S. LAVRECHUK, T.YU. BOTEVA, D.V. VAKHRUSHEVA

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the role of the *rpoB* Leu430Pro mutation in the degree of phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin.

Subjects and Methods. The WHO classifies the *rpoB* Leu430Pro mutation of *Mycobacterium tuberculosis* as a borderline resistance mutation but of clinical significance. From an array of cultures, we selected and analyzed 14 isolates of *M. tuberculosis* with discrepancies in the results of molecular genetic and phenotypic testing, carrying only this mutation in *rpoB*. For all samples, the phenotypic resistance level (MIC) of these isolates to rifampicin was determined using BACTEC MGIT 960 and Middlebrook 7H11 medium.

Results. It was found out that 12 of 14 isolates had the rifampicin MIC below the current critical concentration when tested by both methods, thus they were phenotypically sensitive. One isolate was resistant when tested with Middlebrook 7H11 but susceptible when tested with BACTEC MGIT 960. Only one isolate which had the additional *rpoB* F425L mutation demonstrated high-level phenotypic resistance when tested by the same tests. Our data indicate that the clinical significance of this mutation requires clarification since even a decrease in the critical concentration of rifampicin does not lead to unambiguous results of molecular genetic and phenotypic tests. It is necessary to standardize the use of various molecular genetic tests and principles of their clinical interpretation to optimize strategies for managing patients with tuberculosis caused by *M. tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation.

Key words: *M. tuberculosis*, borderline resistance mutations, rifampicin, *rpoB* Leu430Pro, drug sensitivity.

For citation: Belyaev D.V., Umpeleva T.V., Dianov D.V., Lavrenchuk L.S., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. Phenotypic resistance to rifampicin of *Mycobacterium tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 5, pp. 64–69. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-5-64-69>

Для корреспонденции:

Умпелева Татьяна Валерьевна
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Correspondence:

Tatiana V. Umpeleva
Email: tumpeleva@ya.ru

Введение

Внедрение молекулярно-генетических методов в диагностику туберкулеза позволило, помимо обнаружения ДНК возбудителя, выявлять мутации в гене *rpoB*, вызывающие устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину, что сократило сроки определения режима химиотерапии и повысило эффективность лечения [8, 10].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила правило, согласно которому любые мутации, кроме синонимичных, в области, определяющей устойчивость к рифампицину (RRDR) (81 пара нуклеотидов в центральной области гена *rpoB*, охватывающая кодоны 426–452 (нумерация *Escherichia coli*: 507–533)), и мутации вне RRDR: V170F и I491F, должны рассматриваться как обуславливающие устойчивость *M. tuberculosis* к рифампицину, а следовательно, этот препарат не должен включаться в режимы химиотерапии [12]. Однако, помимо наиболее распространенных мутаций, вызывающих высокий уровень резистентности, при обнаружении которых результаты фенотипических и молекулярно-генетических методов ТЛЧ будут совпадать (значения минимальной ингибирующей (МИК), у изолятов в несколько раз превышают значения установленной критической концентрации), были также выявлены мутации, отнесенные к категории «спорных» или «пограничных» [12, 13]. «Пограничные» мутации часто не вызывают высокого уровня фенотипической резистентности, и их клиническое значение является предметом дискуссий [7]. При наличии данных мутаций возможно расхождение фенотипических методов и МГМ. Во втором издании каталога мутаций *M. tuberculosis*, связанных с лекарственной устойчивостью [13], экспертами ВОЗ перечислены семь «пограничных» мутаций: Leu430Pro, D435Y, H445L, H445N, L452P, H445S, I491F, для которых характерны близкие к критической концентрации значения МИК [6]. По результатам проведенного анализа имеющихся данных экспертами ВОЗ в 2021 г., для минимизации случаев расхождений между фенотипическими и молекулярно-генетическими тестами было рекомендовано снизить критическую концентрацию (КК) рифампицина для сред Middlebrook 7H10 и BACTEC MGIT с 1 до 0,5 мг/л. Недостаточное количество данных для среды 7H11 не позволило

экспертам произвести корректировку принятой КК – 1 мг/л [12]. Однако, как показали наши исследования, даже при сниженной КК рифампицина часть изолятов с пограничными мутациями могут быть определены как чувствительные системой BACTEC MGIT.

Цель исследования

Определить роль мутации *rpoB* Leu430Pro в степени фенотипической устойчивости к рифампицину микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы

В данное исследование мы включили изоляты *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro: провели секвенирование по методу Сэнгера и определение величины МИК рифампицина на среде Middlebrook 7H11). В 2023 г. в лабораторию Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (г. Екатеринбург, Россия) из лабораторий противотуберкулезных учреждений (ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (г. Тюмень), ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Челябинск), БУЗ ОО «Клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Омск)) поступили культуры *M. tuberculosis* с расхождением результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования, отобранные в 2022 г.. Из этого массива, а также из собственной коллекции центра за 2022–2023 гг. были отобраны все изоляты *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro, общее количество составило 14 изолятов.

Для расширенного фенотипического тестирования все 14 изолятов были рекультивированы на среде Левенштейна-Йенсена (Himedia, Индия). Фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности к рифампицину проводили с использованием технологии BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson and Company, США), концентрации рифампицина составляли: 0,25, 0,5 и 1 мг/л, критическая концентрация (КК) – 0,5 мг/л. Минимальную

ингибирующую концентрацию (МИК) рифампицина для исследуемых культур определяли методом серийных разведений на среде Middlebrook 7H11 (Becton Dickenson and Company, США), концентрации рифампицина: 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32 мг/л, КК – 1 мг/л [14, 15]. Учет результатов исследования производили спустя 28 дней.

В качестве контрольного штамма для теста лекарственной чувствительности использовали стандартный лабораторный штамм МБТ H37Rv (ТМС#102, ФГБУ «Государственный контрольный институт имени Тарасевича», Москва, Россия). Геномную ДНК выделяли из аликвоты суспензии *M. tuberculosis*, приготовленной для фенотипических тестов, с помощью набора «Амплитуб-РВ» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Далее образец исследовали методом «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Данный метод позволяет определить принадлежность изолятов к одному из генотипов: Beijing, Beijing B0/W148, LAM, Haarlem, Ural и других, а также выявить мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину (*rpoB*), изониазиду (*katG*, *inhA*, *ahpC*), фторхинолонам (*gyrA*, *gyrB*) аминогликозидам (*rrs*, *eis*) и этамбутолу (*embB*) [16]. Амплификацию и последующее секвенирование фрагмента гена *rpoB*, включающего RRDR, проводили с использованием пар праймеров: *rpoB*-459-F GCTGATCCAAAACAGATCC (позиция в гене *rpoB* 1131-1150), *rpoB*-459-R TCCTCGTCGGCGGCGGTCAGGTA (позиция

в гене *rpoB* 1570-1589). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3500 по протоколу производителя (Applied Biosystems, Foster City, CA). Результаты секвенирования гена *rpoB* обрабатывали с помощью открытого программного обеспечения Unipro UGENE (ver.42.0), используя инструмент анализа данных Sanger. В качестве эталона использовали последовательность гена *rpoB* *M. tuberculosis* H37Rv.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ. (Протокол одобрения № 102, 24.11.2021 г.). Клинические изоляты, включенные в данное исследование, были получены из коллекций, регулярно собираемых в рамках практической деятельности микробиологических лабораторий. В исследовании не использовались персональные данные пациентов. Эксперименты на людях и человеческих тканях не проводились.

Результаты исследования

Согласно результатам по тест-системе «ТБ-ТЕСТ», все 14 изолятов имели мутацию *rpoB* Leu430Pro, из них у 6 изолятов не были выявлены мутации к изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и аминогликозидам, из них 5 были получены из Тюменской и Омской областей, а изоляты из Свердловской и Челябинской областей содержали мутации к перечисленным препаратам. Можно предположить, что имеются регион-специфичные генетические варианты возбудителя туберкулеза,

Таблица 1. Молекулярно-генетическая и фенотипическая устойчивость клинических изолятов *M. tuberculosis*, содержащих мутацию *rpoB* Leu430Pro

Table 1. Molecular genetic and phenotypic resistance of clinical isolates of *M. tuberculosis* with the *rpoB* Leu430Pro mutation

№ изолята	Регион	Мутации («ТБ-ТЕСТ» + секвенирование)					genotype	Middlebrook 7H11 МИК, мг/л	RIF BACTEC MGIT, мг/л		
		R (<i>rpoB</i>)	H (<i>katG/inhA</i>)	Fq (<i>gyrA/gyrB</i>)	Am (<i>eis/rrs</i>)	E (<i>embB</i>)			0.25	0.5	1.0
15399	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
11507	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	R	S	S
5277	Тюмень	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
16432	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
9802	Тюмень	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
11966	Омск	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
31593	Челябинск	LEU430PRO	S315T	wt	g10a	wt	Beijing	0,5	S	S	S
31610	Челябинск	LEU430PRO	S315T	A90V	g10a	M306I	Beijing	1	S	S	S
31631	Челябинск	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	1	S	S	S
23122	Екатеринбург	LEU430PRO	wt	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
31323	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T	D94Y S95T	a1401g	M306I	Beijing	4*	S	S	S
16722	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T	wt	wt	wt	Beijing	0.5	S	S	S
12220	Екатеринбург	LEU430PRO	S315T/T15	wt	g37t	D354A	Beijing	0,25	S	S	S
27622	Екатеринбург	LEU430PRO+F425L	S315T(1)	E540D	wt	M306V	Beijing B0	32	R	R	R

* проведено повторное исследование, подтвердившее значение МИК

* a repeated testing was performed that confirmed the MIC value

содержащие эту замену (табл. 1). Анализ результатов секвенирования подтвердил наличие мутации Leu430Pro у всех 14 изолятов и дополнительной мутации вне RRDR – F425L – у 1 изолята.

По результатам фенотипического тестирования лекарственной чувствительности 13 из 14 изолятов были чувствительны к КК рифампицина – 0,5 мг/л на BACTEC MGIT 960 (имели МИК менее 0,5 мг/л), из них 12 изолятов имели МИК менее 0,25 мг/л. МИК на среде Middlebrook 7H11 для 12 изолятов составил 0,25–1 мг/л (КК 1 мг/л). Только два изолята проявили устойчивость к рифампицину на среде Middlebrook 7H11 с МИК 4 мг/л и >32 мг/л (последний изолят содержал, помимо мутации Leu430Pro, еще и Phe425Leu). Значения МИК для H37Rv составили 0,25–0,5 мг/л. В случае с изолятом № 11323 (табл. 1), имеющим значение МИК 4 мг/л, мы можем предположить наличие дополнительных механизмов резистентности, которые не были выявлены в данном исследовании.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что даже при снижении КК рифампицина до 0,25 мг/л на BACTEC MGIT 960 и 0,5 мг/л на среде Middlebrook 7H11 большинство изолятов *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB* Leu430Pro останутся фенотипически чувствительными, т.е. будут наблюдаться расхождения результатов молекулярно-генетического и фенотипического тестирования. Наличие дополнительной мутации вне RRDR, которая не детектируется существующими тест-системами, приводит к многократному повышению уровня резистентности.

Учитывая низкий уровень фенотипической резистентности, ассоциированный с данной мутацией, при ее наличии альтернативой имеющейся стратегии исключения рифампицина из режима химиотерапии может стать включение данного препарата в более высокой суточной дозировке в схемы лечения туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis*, имеющими в *rpoB* только мутацию Leu430Pro. Ранее были описаны случаи успешного лечения таких пациентов схемами на основе высоких доз рифампицина [9].

Частота мутации *rpoB* Leu430Pro в российских популяциях *M. tuberculosis* оценивалась в разные

годы в диапазоне от 0,6 до 5,6% [1, 2, 3, 4, 5, 11, 17]. Однако статистические данные о распространенности этой мутации для большинства регионов страны отсутствуют.

Молекулярные диагностические тесты, широко используемые в России, такие, как «Ампли-туб-МЛУ РВ» (Синтол, Россия), «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) и «Xpert MTB/RIF» (Cepheid, США) позволяют выявлять мутации в RRDR гена *rpoB*. Однако только в два последних теста заложена возможность детекции мутации Leu430Pro. Следовательно, если лаборатория использует набор «Ампли-туб-МЛУ РВ», который не выявляет эту мутацию (в перечень детектируемых данной тест-системой мутаций входят: S450L, S450T, H445Y, H445N, H445R, H445L, H445D, H445P, D435V, D435Y, L452P), пациент может получить лечение по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза, если у изолята не будут выявлены мутации к другим препаратам, или по режиму изониазид – резистентного туберкулеза, если мутации в других генах резистентности будут выявлены. В этом случае последующее определение фенотипической чувствительности с помощью BACTEC не дает оснований для изменения назначенной схемы лечения. Доля таких пациентов в разных регионах страны может варьировать и достигать до 5%. Если лаборатория использует тест-системы, в которые включена возможность детекции мутации Leu430Pro, то пациенту будет назначен режим МЛУ туберкулеза, хотя фенотипически данный изолят будет чувствительным к этому препарату. Таким образом, пациентам с одинаковой мутацией ДНК МБТ будет назначено разное лечение в зависимости от используемой тест-системы.

Закключение

Учитывая низкий уровень фенотипической резистентности, связанной с мутацией *rpoB* Leu430Pro в качестве единственной в этом гене, необходимы дополнительные исследования для оценки ее клинического значения и роли при определении стратегии лечения пациентов.

Благодарности. Благодарим заведующих лабораториями региональных противотуберкулезных диспансеров: Горшкову И.Н., Лобанову О.А., Костюкову И.В., Камаева Е.Ю. и их коллег за предоставление изолятов *M. tuberculosis* для данного исследования.

Gratitude. We express our deepest gratitude to Heads of Laboratories of Regional TB Dispensaries: Gorshkova I.N., Lobanova O.A., Kostyukova I.V., Kamaev E.Yu. and their colleagues for providing *M. tuberculosis* isolates for this study.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Мутации в геноме *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с генотипической МЛУ: доминирующие варианты в современной (2011-2018 гг.) популяции российских штаммов и метаанализ мировых данных // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 163, № 8. – С. 5-9. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.43>
2. Краснова М.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Хахалина А.А., Михайлова Ю.Д., Носова Е.Ю. Мутации генов и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 34-44.
3. Манаenkova Е.В., Савин А.А. Опыт применения тест-системы «ТБ-Биочип» в Тамбовской области // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 59-62.
4. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Распространенность мутаций в генах микобактерий туберкулеза, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, у больных туберкулезом в разных возрастных группах // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 4. – С. 12-18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18>
5. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еремеева Н.И., Вязовая А.А., Нарвская О.В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. – 2013. – №1. – С. 21-28.
6. CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach // Nat. Commun. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5>
7. Deun A.V., Decroo T., Aung K.J.M., Anwar H.M., Mourad G., Rijk W.B.D., Tahseen S., Jong B.C., Rigouts L. *Mycobacterium tuberculosis* borderline rpoB mutations: emerging from the unknown // European Respiratory Journal. – 2021. – Т. 58, № 3. – P. 2100783. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
8. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire B., Maryandyshev A.O. The Use of Molecular Genetic Diagnostic Tests to Improve MDR TB Treatment Outcomes in Arkhangelsk Region // Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – Vol. 99, № 8. – P. 21-26.
9. Jeong D.H., Kang Y.W., Kim J.Y., Han J.S., Jo K.W., Shim T.S. Successful Treatment with a High-dose Rifampin-containing Regimen for Pulmonary Tuberculosis with a Disputed rpoB Mutation // Intern Med. – 2018. – Vol. 57, № 22. – P. 3281-3284. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9571-17>
10. Nurwidya F., Handayani D., Burhan E., Yunus F. Molecular Diagnosis of Tuberculosis // Chonnam Med J. – 2018. – Vol. 54, № 1. – P. 1-9. <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.1>
11. Panova A.E., Vinokurov A.S., Shemetova A.A., et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia // BMC Microbiol. – Vol. 22, № 1. – P. 138. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7>
12. World Health Organization. Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283> [Accessed 10.09.2024].
13. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Second edition. 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410> [Accessed 10.09.2024].
14. World Health Organization, Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. 2022. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047419> [Accessed 10.09.2024].
15. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842> [Accessed 10.09.2024].
16. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Zhuravlev V.Y., Gryadunov D.A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 1520-1531.
17. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houtp E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation // Emerg Infect Dis. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P.1649-1652. 10.3201/eid1910.121108
1. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Sevastyanova E.V., Chernousova L.N., Ergeshov A.E. Mutations in the *Mycobacterium tuberculosis* genome associated with genotypic MDR: dominant variants in the current (2011-2018) population of Russian strains and meta-analysis of world data. *Ural'skiy Meditsinskiy Journal*, 2018, vol. 163, no. 8, pp. 5-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.43>
2. Krasnova M.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Khakhalina A.A., Mikhaylova Yu.D., Nosova E.Yu. Gene mutation and drug resistance of *M. tuberculosis* in the patients followed up in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 12, pp. 34-44. (In Russ.)
3. Manaenkova E.V., Savin A.A. Experience in using the TB-Biochip test system in Tambov Oblast. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 59-62. (In Russ.)
4. Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* genes coding resistance to isoniazid and rifampicin in tuberculosis patients from different age groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 4, pp. 12-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-12-18>
5. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in the Ural region of Russia. *Infektsiya i Immunitet*, 2013, no. 1, pp. 21-28. (In Russ.)
6. CRyPTIC Consortium. Quantitative measurement of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* reveals genetic determinants of resistance and susceptibility in a target gene approach. *Nat. Commun.*, 2024, vol. 15, no. 1, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44325-5>
7. Deun A.V., Decroo T., Aung K.J.M., Anwar H.M., Mourad G., Rijk W.B.D., Tahseen S., Jong B.C., Rigouts L. *Mycobacterium tuberculosis* borderline rpoB mutations: emerging from the unknown. *European Respiratory Journal*, 2021, vol. 58, no. 3, pp. 2100783. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
8. Eliseev P.I., Detjen A., Dacombe R., Phillips P., Squire B., Maryandyshev A.O. The use of molecular genetic diagnostic tests to improve MDR TB treatment outcomes in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 21-26.
9. Jeong D.H., Kang Y.W., Kim J.Y., Han J.S., Jo K.W., Shim T.S. Successful treatment with a high-dose rifampin-containing regimen for pulmonary tuberculosis with a disputed rpoB mutation. *Intern Med.*, 2018, vol. 57, no. 22, pp. 3281-3284. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9571-17>
10. Nurwidya F., Handayani D., Burhan E., Yunus F. Molecular diagnosis of tuberculosis. *Chonnam Med. J.*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 1-9. <https://doi.org/10.4068/cmj.2018.54.1.1>
11. Panova A.E., Vinokurov A.S., Shemetova A.A. et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia. *BMC Microbiol.*, vol. 22, no. 1, pp. 138. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7>
12. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of isoniazid and the rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine). 2021. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017283> Accessed September 10, 2024
13. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. Second edition. 2023. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082410> Accessed September 10, 2024.
14. World Health Organization, Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. 2022. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047419> Accessed September 10, 2024
15. World Health Organization, Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. 2018. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842> Accessed September 10, 2024
16. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., Zhuravlev V.Y., Gryadunov D.A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016, vol. 71, no. 6, pp. 1520-1531.
17. Zhdanova S., Heysell S.K., Ogarkov O., Boyarinova G., Alexeeva G., Pholwat S., Zorkaltseva E., Houtp E.R., Savilov E. Primary multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in 2 regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, vol. 19, no. 10, pp. 1649-1652. 10.3201/eid1910.121108

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии –
филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ России
620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50
Тел: + 7 (343) 333-44-59

Беляев Данила Владимирович
Младший научный сотрудник научно-исследовательского
клинического отдела
E-mail: d734698@yandex.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна
Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Дианов Дмитрий Владиславович
Младший научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: dima.dianov.99@mail.ru

Лавренчук Леонид Сергеевич
Младший научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: leon5d@list.ru

Ботева Татьяна Юрьевна
Врач-бактериолог отделения микробиологии
и ПЦР-диагностики

Вахрушева Диана Владимировна
Заведующая научно-исследовательским отделом
микробиологии и доклинических исследований
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute –
a Branch of National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases
50 XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 620039
Phone: + 7 (343) 333-44-59

Danila V. Belyaev
Junior Researcher of Research
Clinical Department
Email: d734698@yandex.ru

Tatiana V. Umpeleva
Leading Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: tumpeleva@ya.ru

Dmitriy V. Dianov
Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: dima.dianov.99@mail.ru

Leonid S. Lavrenchuk
Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: leon5d@list.ru

Tatiana Yu. Boteva
Bacteriologist, Department of Microbiology
and PCR Diagnostics

Diana V. Vakhrusheva
Head of Research Department
of Microbiology Preclinical Studies
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Поступила 06.05.2024

Submitted as of 06.05.2024