



Фенотипическая и молекулярно-генетическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам: обзор литературы

И.К. ОЛЕЙНИК, П.И. ЕЛИСЕЕВ, А.Е. ПАНОВА, А.Г. САМОЙЛОВА

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

РЕЗЮМЕ

Фторхинолоны являются важнейшими препаратами для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, однако рост резистентности к ним снижает эффективность терапии. В обзоре представлены современные данные о молекулярно-генетических и фенотипических механизмах устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам. Основное внимание уделено мутациям генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу – основную мишень препаратов данного класса. Показано, что мутации QRDR-области гена *gyrA* являются ведущими детерминантами резистентности и связаны с повышением минимальных ингибирующих концентраций фторхинолонов. Рассмотрены роль альтернативных механизмов устойчивости, включая эффлюксные системы и изменения гена *glpK*, а также значение каталога мутаций ВОЗ для клинической интерпретации генетических вариантов. Подчеркивается необходимость комплексного применения фенотипических и молекулярно-генетических методов для диагностики и контроля лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, туберкулез, фторхинолоны, лекарственная устойчивость, *gyrA*, *gyrB*, ДНК-гираза, молекулярная диагностика, полногеномное секвенирование.

Для цитирования: Олейник И.К., Елисеев П.И., Панова А.Е., Самойлова А.Г. Фенотипическая и молекулярно-генетическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам: обзор литературы // Туберкулез и болезни лёгких. – 2026. – Т. 104, № 3. – С. 107–117. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-107-117>

Phenotypic and Molecular Genetic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Fluoroquinolones: A Literature Review

I.K. OLEYNIK, P.I. ELISEEV, A.E. PANOVA, A.G. SAMOILOVA

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

ABSTRACT

Fluoroquinolones are essential drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis; however, the rise in resistance to these agents significantly reduces treatment efficacy. This review summarizes current data on the molecular genetic and phenotypic mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to fluoroquinolones. Particular attention is focused on mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes encoding DNA gyrase, the primary target of fluoroquinolones. Mutations within the QRDR of *gyrA* are the major determinants of resistance and are associated with an increase in the minimum inhibitory concentrations of fluoroquinolones. This review examines the role of alternative resistance mechanisms, including efflux pump systems and *glpK*-associated adaptations, as well as the importance of the WHO Catalogue of Mutations for variant interpretation. The integration of phenotypic and molecular diagnostic approaches is essential for the effective detection and control of drug-resistant tuberculosis.

Keywords: *M. tuberculosis*, tuberculosis, fluoroquinolones, drug resistance, *gyrA*, *gyrB*, DNA gyrase, molecular diagnostics, whole-genome sequencing.

For citation: Oleynik I.K., Eliseev P.I., Panova A.E., Samoilova A.G. Phenotypic and Molecular Genetic Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to Fluoroquinolones: A Literature Review. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2026, vol. 104, no. 3, pp. 107–117. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2026-104-3-107-117>

Для корреспонденции:
Олейник Ирина Константиновна
E-mail: OleynikIK@nmrc.ru

Correspondence:
Irina K. Oleynik
Email: OleynikIK@nmrc.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2024 г. в мире зарегистрировано около 10,7 млн новых случаев и 1,22 млн летальных исходов ТБ, при этом в Российской Федерации отмечается снижение заболеваемости до 29,6 случаев на 100 тыс. населения [47]. Ключевым ограничивающим фактором дальнейшего улучшения остается рост частоты ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ), прежде всего множественной и широкой (МЛУ/ШЛУ-ТБ), существенно ухудшающих эффективность и возможности лечения [3, 4, 14, 47]. В Российской Федерации доля МЛУ-ТБ составляет 34,1% среди новых случаев и 58,6% при рецидивах [4, 10].

Фторхинолоны (FQ), прежде всего левофлоксацин (LFX) и моксифлоксацин (MFX), занимают центральное место в химиотерапии МЛУ-ТБ и включены в рекомендованные ВОЗ режимы лечения. Устойчивость к ним рассматривается как ключевой фактор неблагоприятного прогноза лечения и ограничивает возможности современных схем терапии [18, 51]. Помимо применения при МЛУ-ТБ, MFX входит в состав укороченного четырехмесячного режима лечения лекарственно-чувствительного (ЛЧ) ТБ наряду с рифапентином, изониазидом и пирразинамидом, обеспечивая сопоставимую эффективность при сокращении длительности терапии [8, 43]. Это делает данный режим альтернативой стандартному лечению при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Проведен систематический анализ литературы по молекулярным механизмам устойчивости

МБТ к FQ с использованием баз PubMed, Scopus и Cochrane Library за период 2000-2025 гг. Включались оригинальные исследования и обзоры с данными о мутациях в генах *gyrA* и *gyrB* и фенотипической валидацией в виде определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) или тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Интерпретация клинической значимости мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* проводилась с использованием каталога мутаций ВОЗ [48, 49]. В итоговый анализ были включены 52 публикации, соответствующие критериям отбора.

FQ: химическая структура, механизм действия и классификация

FQ представляют собой синтетические антибактериальные препараты, производные 4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Введение атома фтора в положение С-6 хинолонового ядра стало ключевым этапом эволюции данного класса, обеспечив расширение спектра антимикробной активности и улучшение фармакокинетических свойств [20, 28].

Механизм действия FQ основан на ингибировании ДНК-гиразы МБТ, что приводит к стабилизации комплекса «ДНК-гираза-ДНК», блокированию религирования цепей и формированию двуцепочечных разрывов [17, 21, 28]. У МБТ отсутствует функциональная топоизомераза IV, поэтому ДНК-гираза является единственной ключевой мишенью для препаратов этого класса [21, 31, 33]. Структура фермента и локализация QRDR представлены на рис. 1, механизм действия – на рис. 2.

ДНК-ГИРАЗА: СТРУКТУРА И ЛОКАЛИЗАЦИЯ QRDR

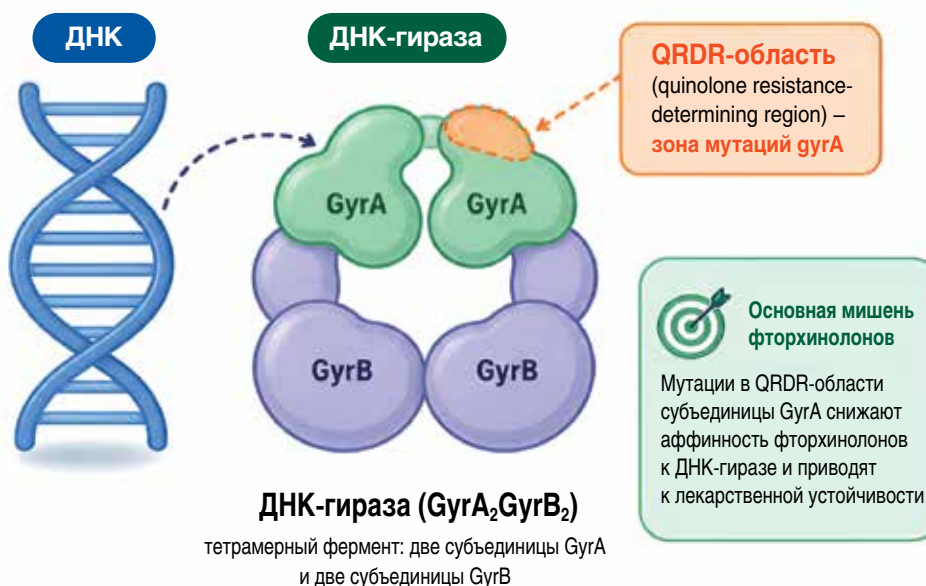


Рис. 1. Структура ДНК-гиразы

Fig. 1. Structure of DNA gyrase

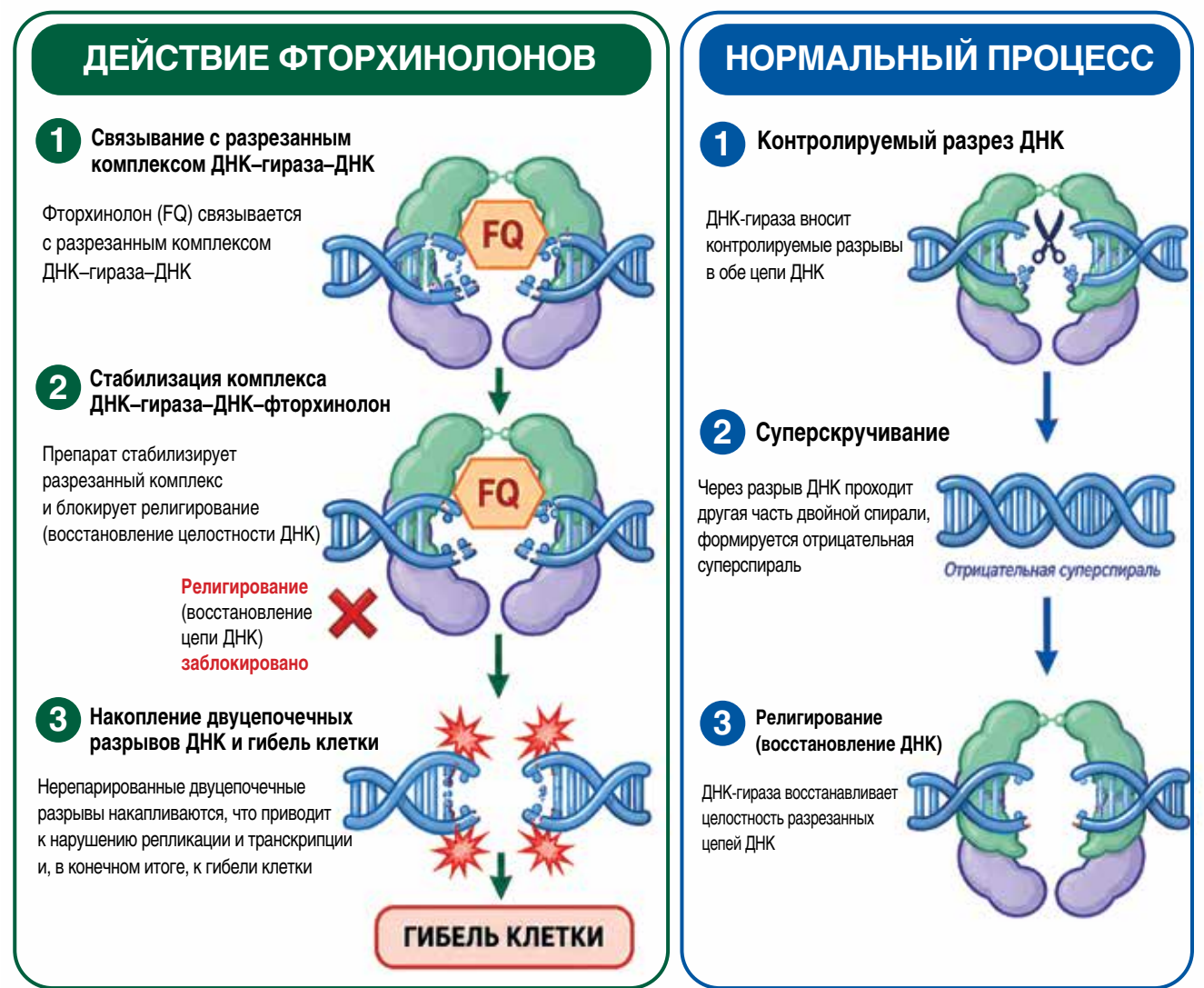


Таблица 1. Классификация фторхинолонов и их клиническое значение в химиотерапии туберкулеза
Table 1. Classification of fluoroquinolones and their clinical significance in tuberculosis chemotherapy

Поколение	Представители	Краткая характеристика применения при ТБ
I.	Налидиксовая кислота, оксо-линовая кислота, пипемидовая кислота	Неактивны против МБТ, не применяются
II.	Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, эноксацин	Умеренная активность, не используются из-за слабой стерилизующей способности и быстрой резистентности
III.	Левифлоксацин, спарфлоксацин, марбофлоксацин	Высокая активность; левофлоксацин – ключевой препарат при МЛУ/ШЛУ-ТБ
IV.	Моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, делафлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин	Максимальная активность; моксифлоксацин – основной FQ в ХТ ТБ; остальные препараты активны, но ограничены токсичностью

сацин и офлоксацин, которые в современных рекомендациях уступают препаратам поздних поколений вследствие более низкой стерилизующей активности [18, 30, 37, 51].

К третьему поколению относятся LFX, спарфлоксацин и марбофлоксацин, при этом ключевое значение в лечении МЛУ-ТБ сохраняет LFX [13, 18, 51]. Среди препаратов четвертого поколения (MFX, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, делафлоксацин, тровафлоксацин и грепафлоксацин) ведущую роль играет MFX благодаря высокой антимикобактериальной активности и оптимальной тканевой пенетрации [18, 30, 51], тогда как применение остальных представителей ограничено недостаточной доказательной базой или неблагоприятным профилем безопасности [20, 28, 41, 52]. Классификация FQ и их клиническое значение в ХТ ТБ представлены в табл. 1.

Механизмы и фенотипические проявления устойчивости к фторхинолонам

Фенотипическая устойчивость МБТ к FQ определяется как «способность микобактерий сохранять рост при концентрациях препарата, превышающих установленные критические значения, разделяющие чувствительные и устойчивые изоляты». Основным параметром является МИК, однако в рутинной практике используются критические концентрации (КК). Референсными методами остаются культуральный метод пропорций на средах Миддлбука 7Н10/7Н11 и автоматизированные системы жидких сред, включая ВАСТЕС MGIT, обеспечивающие более быструю и воспроизводимую оценку ЛЧ [33, 50].

Согласно рекомендациям ВОЗ КК для интерпретации результатов ТЛЧ в системе MGIT 960 составляют: для LFX – 1,0 мкг/мл, для MFX – 0,25 мкг/мл и 1,0 мкг/мл. Использование двух пороговых значений для MFX позволяет учитывать дозозависимый характер активности FQ и необходимость разграничения различных уровней устойчивости. Концентрация 0,25 мкг/мл соответствует клинически значимой устойчивости, однако в отдельных случаях может быть преодолена повышением дозы препарата, тогда как порог 1,0 мкг/мл

ассоциирован с более высоким уровнем устойчивости и существенно меньшей вероятностью клинической эффективности препарата. Превышение указанных значений свидетельствует о наличии фенотипической устойчивости и имеет непосредственное значение при выборе режима ХТ [50, 51].

Следует учитывать, что КК подлежат регулярному пересмотру по мере накопления клинических, фармакокинетических и популяционных данных. Даже незначительное изменение пороговых значений может приводить к изменению категории чувствительности, что подчеркивает необходимость стандартизации методов и осторожной интерпретации результатов [33, 50, 51].

Уровень фенотипической устойчивости в значительной степени определяется мутациями в QRDR, где изменения *gyrA* (кодоны 90, 91, 94) чаще ассоциированы с высокой резистентностью, другие замены, а также вариации *gyrB* – с низким или промежуточным уровнем [29, 37, 38, 42, 49].

Перекрестная устойчивость к FQ у МБТ обусловлена общей мишенью, ДНК-гиразой и приводит к снижению эффективности препаратов внутри класса, включая переход от OFL и LFX к MFX [17, 21, 37]. Ее выраженность определяется типом мутаций в QRDR: изменения *gyrA* в кодонах 90 и 94 чаще формируют класс-резистентный фенотип, тогда как редкие варианты могут сохранять активность препаратов поздних поколений, прежде всего MFX [6, 37, 48, 49]. Аналогичные механизмы устойчивости, связанные с мутациями генов топоизомераз, описаны и у других бактериальных патогенов [39].

Так, мутация *gyrA* Ala90Val чаще ассоциирована с низкоуровневой устойчивостью (МИК: LFX 1,0-2,0 мкг/мл; MFX 0,25-0,5 мкг/мл), и в ряде случаев МБТ сохраняют фенотипическую чувствительность. Напротив, замены в кодоне 94 (Asp94Gly/Ala) приводят к высокоуровневой устойчивости (МИК: LFX ≥ 2,0-4,0 мкг/мл; MFX ≥ 1,0-2,0 мкг/мл) и утрате клинической эффективности препаратов [5, 29, 37, 38, 42, 49].

Данное явление, обозначаемое как селективная или дифференциальная устойчивость, отражает различия в химической структуре FQ и их про-

странственном взаимодействии с мутированной ДНК-гиразой. Его учет позволяет обосновывать выбор конкретного препарата внутри класса на основе молекулярного профиля и уровня МИК [17, 21, 29]. Корреляция генотипа и фенотипа для *gyrA/gyrB* в целом высока: классические QRDR-мутации устойчиво ассоциированы с повышением МИК и клинической неэффективностью терапии. Однако данная взаимосвязь не является абсолютной и может варьировать в зависимости от типа мутации, уровня экспрессии альтернативных механизмов резистентности, а также особенностей используемых методов фенотипического тестирования [30, 37, 38, 49]. Часть изолятов демонстрирует фенотипическую устойчивость при отсутствии выявляемых замен в *gyrA/gyrB*, что указывает на вклад альтернативных механизмов – снижении проницаемости клеточной стенки, активации эффлюксных систем и регуляторных изменений экспрессии [11, 25, 27, 28, 32, 34, 35, 37].

Гетерорезистентность представляет собой состояние, при котором в пределах одного клинического изолята одновременно присутствуют чувствительные и устойчивые субпопуляции МБТ. Для FQ данный феномен имеет особое значение, поскольку формирование устойчивости часто сопровождается постепенным накоплением мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [24, 46, 48, 49]. Наиболее часто гетерорезистентность связана с минорными субпопуляциями, несущими мутации в QRDR-области *gyrA* (кодоны 90, 91 и 94). Наличие таких вариантов может приводить к расхождению результатов фенотипических и молекулярно-генетических методов, поскольку чувствительность диагностических тестов к низкочастотным мутациям ограничена [24, 48, 49]. При низкой доле устойчивой субпопуляции фенотипические методы могут интерпретировать изолят как чувствительный, тогда как в процессе терапии возможно последующее селективное накопление устойчивого клона [24, 42]. Внедрение WGS и методов глубокого секвенирования расширяет возможности выявления минорных резистентных вариантов и повышает точность диагностики [9, 24, 40, 48, 49].

Каталог мутаций ВОЗ и классификация устойчивости. Принципы классификации мутаций

В 2021 г. ВОЗ впервые опубликовала систематизированный каталог мутаций МБТ, ассоциированных с ЛУ МБТ, который был впоследствии обновлен в 2023 г. Данный документ представляет собой стандартизированную базу генетических вариантов с оценкой их клинической значимости, основанной на интеграции данных фенотипического тестирования ЛЧ, молекулярно-генетического анализа и их клинических ассоциаций, полученных при анализе крупных международных выборок [48, 49].

В соответствии с каталогом ВОЗ, мутации подразделяются на пять групп. К группе *associated with resistance* (группа 1) относятся варианты с убедительными и воспроизводимыми доказательствами связи с фенотипической резистентностью, которые рассматриваются как надежные молекулярные маркеры устойчивости. Группа *associated with resistance – interim* (группа 2) включает мутации с вероятной ассоциацией с устойчивостью, однако с ограниченной или недостаточной доказательной базой, требующие осторожной интерпретации. К категории *associated with susceptibility* (группа 3) относятся варианты, статистически ассоциированные с фенотипической чувствительностью. Мутации с недостаточной или противоречивой доказательной базой классифицируются как *not associated with resistance – interim* (группа 4), тогда как варианты, не влияющие на ЛЧ, отнесены к категории *not associated with resistance* (группа 5) и рассматриваются как фоновые полиморфизмы [48, 49].

Практическое применение каталога ВОЗ

Использование каталога мутаций ВОЗ обеспечивает стандартизацию интерпретации генетических вариантов МБТ и позволяет минимизировать гипердиагностику устойчивости, связанную с выявлением редких или клинически незначимых мутаций. Каталог обеспечивает переход от описательного перечня вариантов к их клинически обоснованной интерпретации и регулярно обновляется с учетом накопления глобальных и региональных данных, включая вариативность спектра мутаций [48, 49].

Молекулярно-генетические механизмы устойчивости МБТ к фторхинолонам

Мутации в гене *gyrA* являются основными генетическими детерминантами устойчивости МБТ к FQ [7, 12, 22, 37]. Наиболее клинически значимые замены локализованы в QRDR-области (кодоны 90, 91 и 94). В соответствии с классификацией ВОЗ большинство замен в этих позициях относятся к категории *associated with resistance* (группа 1), демонстрируя высокую степень соответствия фенотипической устойчивости [48, 49].

В то же время выраженность фенотипического эффекта отдельных мутаций существенно различается. Замены в кодоне 94 (Asp94Gly/Asn/Tyr/Val) ассоциированы с высокоуровневой устойчивостью и сопровождаются значительным повышением МИК для всех представителей класса. Напротив, мутация Ala90Val, а также Ser91Pro чаще обуславливают низкий или промежуточный уровень ЛУ, при котором возможно сохранение чувствительности к FQ поздних поколений, прежде всего MFX [29, 37, 38]. Редкие замены в позициях 88-89 (Gly88, Asp89) характеризуются вариативным фенотипом и могут относиться как к группе 1, так и к группе 2 [29, 37]. Представленные данные в целом согласо-

ются с классификацией мутаций, принятой в каталоге ВОЗ [48, 49].

Таким образом, один и тот же локус может определять различные уровни устойчивости: Ala90Val часто сохраняет чувствительность к MFX при повышении МИК LFX, тогда как мутации кодона 94 формируют перекрестную устойчивость ко всему классу FQ, что критично для выбора ХТ [29, 37, 38].

Мутации в гене *gyrB* встречаются значительно реже (~5-10% случаев устойчивости). Наиболее часто они локализуются в QRDR-области (кодоны 461, 499-501, 504) и включают варианты Asp461His/Asn/Leu/Gly, Asn499Thr, Thr500Ala/Asn, Glu501Asp/Val и преимущественно относятся к группам 2 и 4. В большинстве случаев мутации *gyrB* усиливают эффект изменений *gyrA* и лишь редко ассоциированы с самостоятельным повышением МИК [22, 37, 38]. В каталоге ВОЗ данные варианты отнесены к категории *associated with resistance* [48, 49].

Наряду с клинически значимыми мутациями в QRDR-области гена *gyrA* описан широкий спектр генетических вариантов, локализованных вне ключевых позиций, включая Glu21Gln, Ala74Ser, Thr80Ile/Ser/Ile/Ala, Ser95Thr, Arg252Leu, Ala384Val, Ala403Ser, Asp500His/Asn, Lys512Gln, Val513Ala, Glu668Asp. Эти варианты обычно являются либо в сочетании с каноническими мутациями, либо у фенотипически чувствительных изолятов и не демонстрируют воспроизводимой ассоциации с повышением МИК. В соответствии с каталогом ВОЗ они относятся к группам 4-5 [48, 49].

В последние годы изучается роль промоторных и регуляторных изменений *gyrA*, *gyrB* и связанных с метаболизмом генов МБТ, потенциально влияющих на экспрессию мишеней FQ и уровень чувствительности. Мутация промоторной области *gyrA*

с.-34C>T описана в клинических изолятах, однако ее связь с повышением МИК не подтверждена; в каталоге ВОЗ она отнесена к категории *not associated with resistance – interim*, группа 4 [48, 49].

Дополнительно выявлены изменения в *glpK* (Rv3696c), включая Met29Ile, p.Gly247Ser, p.Pro123Leu (с.368C>T), p.Gly161Ser, а также варианты со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации и промоторные замены с.-48A>C и с.-28T>C. Их инактивация ассоциирована с метаболической перестройкой без прямого повышения МИК [23, 36, 45]. В соответствии с каталогом ВОЗ большинство вариантов *glpK* относятся к группам 4-5, отражая адаптивный, а не резистентный характер [23, 36, 45, 48, 49]. В табл. 2 представлены основные мутации генов *gyrA*, *gyrB* и *glpK* МБТ и их классификация согласно каталогу мутаций ВОЗ [48, 49].

У МБТ выявлен ряд эффлюксных систем, представленных в том числе транспортерами семейства MFS (Major Facilitator Superfamily), участвующими в активном выведении антимикробных препаратов [11, 27, 34]. Сниженная чувствительности к FQ может формироваться за счет участия эффлюксных систем *Rv1258c (Tap)* и *EfpA*, а также изменения структуры и проницаемости клеточной стенки, приводящих к уменьшению внутриклеточного накопления препарата [27, 34, 35, 37]. Однако в совокупности данные механизмы рассматриваются как вспомогательные и существенно уступают по клинической значимости мутациям в генах *gyrA* и *gyrB*, которые определяют основную долю случаев фенотипически и клинически значимой устойчивости к FQ [24, 37, 48, 49].

**Эпидемиология устойчивости
к фторхинолонам и региональные особенности**

Распространенность устойчивости МБТ к FQ варьирует в зависимости от географического региона, эпидемической ситуации и контингента пациентов.

Таблица 2. Ассоциация мутаций генов *gyrA*/*gyrB* *M. tuberculosis* с уровнем устойчивости к фторхинолонам
Table 2. Association of *gyrA*/*gyrB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with the level of fluoroquinolone resistance

Ген	Кодон	Аминокислотная замена	Группа согласно каталогу ВОЗ
<i>gyrA</i>	90	Ala90Val/Ala90Gly/Thr/Leu	1-2
<i>gyrA</i>	91	Ser91Pro	1
<i>gyrA</i>	94	Asp94Gly/Asn/Tyr/Val; Asp94Thr/Pro/Glu/Ser/Ile	1-2
<i>gyrA</i>	88-89	Asp89Gly/Asn/Val	1-2
<i>gyrA</i>	вне QRDR	Glu21Gln; Ala74Ser; Thr80Ile/Ser/Ala; Ser95Thr; Arg252Leu; др.	4-5
<i>gyrA</i>	промотор	с.-34C>T	4
<i>gyrB</i>	461	Asp461His/Asn/Leu/Gly	2
<i>gyrB</i>	499-501	Asn499Thr/Asp; Thr500Ala/Asn; Glu501Asp/Val	2-4
<i>gyrB</i>	504-513	Ala504Val; Lys512Gln; Val513Ala	4-5
<i>gyrB</i>	вне QRDR	Ser447Phe	5
<i>glpK</i>	кодирующие	Met29Ile; p.Gly247Ser; p.Pro123Leu; др.	4
<i>glpK</i>	промотор	с.-48A>C; с.-28T>C и др.	4-5

По данным ВОЗ, среди пациентов с МЛУ-ТБ частота устойчивости к FQ составляет в среднем 10-40%, достигая более высоких значений в регионах с высоким бременем ТБ [15, 26, 47]. Устойчивость к FQ ассоциирована с ухудшением эффективности и исходов лечения у пациентов с МЛУ ТБ, что требует пересмотра и индивидуализации режимов ХТ [16, 18, 26, 42, 47].

Факторами риска формирования устойчивости являются предшествующее применение FQ, контакт с пациентами с ШЛУ-ТБ, наличие ВИЧ-инфекции, ассоциированной с более тяжелым течением ТБ, низкая приверженность лечению и нерациональное использование препаратов данного класса [19, 26, 30].

В РФ спектр мутаций, ассоциированных с устойчивостью к FQ, характеризуется относительной стабильностью и доминированием ограниченного набора вариантов. Наиболее часто выявляются замены *gyrA* Ala90Val, Ser91Pro и мутации кодона Asp94 (Asp94Gly/Ala), которые формируют основную долю фенотипически значимой лекарственной устойчивости [2, 6, 7]. Реже встречаются мутации *gyrB* и нетипичные варианты *gyrA*, преимущественно ассоциированные с низкоуровневой или вариабельной устойчивостью [24, 37, 48, 49]. Таким образом, ключевой вклад в формирование устойчивости МБТ к FQ в РФ принадлежит мутациям QRDR-области *gyrA* (кодоны 90, 91, 94), тогда как вклад *gyrB* и альтернативных механизмов ассоциированы с менее значимым вкладом в формирование устойчивости [24, 48, 49].

Формирование пред-ШЛУ и ШЛУ-ТБ, при которых наблюдается устойчивость к FQ, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом: сниже-

нием вероятности успешного лечения, увеличением сроков бактериовыделения и повышением риска накопления таких случаев в популяции [26, 42]. При этом возможно снижение эффективности современных режимов ХТ, включающих бедаквилин и линезолид [1, 18, 47].

Закключение

FQ остаются одним из ключевых компонентов ХТ ЛУ-ТБ, обеспечивая эффективность режимов при сохраненной чувствительности, однако рост устойчивости к данному классу препаратов существенно ограничивает их клиническое значение, особенно при ШЛУ-ТБ, что требует пересмотра лечебных режимов с индивидуализацией терапии.

Основным механизмом формирования устойчивости МБТ к FQ являются мутации в QRDR-области гена *gyrA* (кодоны 90, 91 и 94), тогда как изменения *gyrB* и альтернативные механизмы (эффлюкс, снижение проницаемости клеточной стенки, предположительно участвующей в метаболической адаптации с участием *glpK*) играют второстепенную роль и определяют вариабельность уровня устойчивости. Внедрение каталога мутаций ВОЗ стало ключевым этапом, обеспечив стандартизацию клинической интерпретации генетических вариантов и переход к клинически обоснованной молекулярной диагностике, лежащей в основе персонализированного выбора ХТ.

Таким образом, контроль устойчивости МБТ к FQ возможен только при комплексном подходе, включающем раннее выявление, корректную интерпретацию мутаций и клинически обоснованный выбор ХТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгазина В.В., Смирнова Т.Г., Романов В.В., Эргешов А.Э. Частота встречаемости устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду и бедаквилину у пациентов за период 2011-2022 гг. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 20-25. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>
2. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., Эргешов А.Э. Особенности генотипической резистентности к фторхинолонам у *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Российской Федерации // Вестник РГМУ. – 2022. – № 5. – С. 15-22. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.054>
3. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 9-14. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i11.465>
4. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А., Елисеев П.И., Гусева В.А., Кузнецов Е.О., Самойлова А.Г. Сравнительный анализ результатов тестирования лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* среди случаев туберкулеза в России в 2023-2024 гг. // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 5. – С. 8-14. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-8-14>

REFERENCES

1. Algazina V.V., Smirnova T.G., Romanov V.V., Ergeshov A.E. (2024) The incidence of *M. tuberculosis* resistance to linezolid and bedaquiline in patients for the period 2011-2022. Tuberculosis and socially significant diseases, Vol. 12, No 3, pp. 20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-3-20-25>
2. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chernousova L.N., Larionova E.E., Kiseleva E.A., Ergeshov A.A. The nature of genotypic resistance to fluoroquinolones in *Mycobacterium tuberculosis* circulating in the Russian Federation. Bulletin of RSMU. 2022; (5): 15–22. (In Russ.)
3. Vasil'eva I.A., Samoilova A.G., Ergeshov A.E., Bagdasaryan T.R., Chernousova L.N. Chemotherapy of tuberculosis: problems and perspectives // Annals of the Russian academy of medical sciences. – 2012. – Vol. 67. – N. 11. – P. 9-14. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v67i11.465
4. Vasilyeva I.A., Testov V.V., Sterlikov S.A., Eliseev P.I., Guseva V.A., Kuznetsov E.O., Samoylova A.G. Comparative Analysis of *M. tuberculosis* Drug Susceptibility Test Results among Tuberculosis Cases in Russia from 2023 to 2024. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(5):8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-5-8-14>

5. Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В., Еремеева Н.И., Лавренчук Л.С., Красноборова С.Ю., Панова А.Е. Генетический полиморфизм и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к офлоксацину и моксифлоксацину // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 27-31. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>
6. Вязовая А.А., Соловьева Н.С., Герасимова А.А., Журавлев В.Ю., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика фторхинолон-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* от впервые выявленного больного туберкулеза на северо-западе России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101, № 3. – С. 342–350. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-510>
7. Гордеева Е.И., Филиппов П.Н., Турсунова Н.В., Салмин А.В. Варианты генов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (обзор литературы) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2024. – Т. 10, № 3. – С. 324–338.
8. Гусева В.А., Васильева И.А., Тестов В.В. Эффективность и безопасность коротких режимов химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза легких: систематический обзор и метаанализ // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 8-23. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>
9. Ковров И.К., Попова Ю.А., Попова И.А., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Таргетное секвенирование генов лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Морская медицина. – 2025. – Т. 11, № 1. – Р. 7-26. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-1-7-26>
10. Куликова И.Б., Васильева И.А., Казаков А.В. и др. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в РФ в период завершения пандемии COVID-19 // Туберкулез и болезни легких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 8-16. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>
11. Путилина А.Д., Коменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Здоровье и образование XXI век. – 2019. – № 10. – С. 125-130.
12. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Мутации *gyrA* и устойчивость *M. tuberculosis* к фторхинолонам // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 6. – С. 72-74.
13. Чуканов В.И., Васильева И.А., Ваниев Э.В. Фторхинолоны в лечении ЛУ-ТБ // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 10. – С. 854-856.
14. Эргешов А. Э., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Черноусова Л. Н. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики // Вестник РАМН. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 609-620.
15. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догонадзе М.З., Мельникова Н.Н., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 133-140. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-133-140>
16. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
17. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, № 10. – P.1565-1574.
18. Al-Shaer M.H., Alghamdi W.A., Alsultan A., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Houtp E., Kipiani M., Mikiashvili L., Cegielski J.P., Kempker R.R., Heysell SK, Peloquin C.A. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection //Antimicrob Agents Chemother. – 2019 – Vol. 63, № 7 – P. e00279-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00279-19>
19. Alsultan A., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839-854.
20. Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. S113-S119.
21. Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M., Jarlier V., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 1281-1288.
22. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120470.
5. Vakhrusheva D.V., Umpeleva T.V., Eremeeva N.I., Lavrenchuk L.S., Krasnoborova S.Yu., Panova A.E. Genetic polymorphism and phenotypic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and moxifloxacin. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020;98(11):27-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-27-31>
6. Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Gerasimova A.A., Zhuravlev V.Yu., Mokrousov I.V. Molecular characteristics of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from newly diagnosed tuberculosis patients in the Northwest of Russia Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2024;101(3):342–350. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-510>
7. Gordeeva EI, Filippov PN, Tursunova NV, et al. *Mycobacterium tuberculosis* gene variants associated with drug resistance to fluoroquinolones (literature review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(3):324-338. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-1
8. Guseva V.A., Vasilyeva I.A., Testov V.V. Effectiveness and Safety of Short-Course Chemotherapy for Drug-Susceptible Pulmonary Tuberculosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(4):8-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-8-23>
9. Kovrov I.K., Popova Yu.A., Popova I.A., Nikishova E.I., Mariandyshv A.O. Targeted sequencing of drug resistance genes *Mycobacterium tuberculosis*. *Marine Medicine*. 2025;11(1):7-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-1-7-26>
10. Kulikova I.B., Vasilyeva I.A., Kazakov A.V., Klevno N.I., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Lovacheva O.V., Andreeva T.V. Tuberculosis Situation in Pediatric Population of the Russian Federation upon the End of the COVID-19 Pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(3):8-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-8-16>
11. Putilina A.D., Komenkova T.S., Zaitseva E.A. Modern concepts of mechanisms of resistance of microorganisms to antimicrobial drugs. *Health and Education Millennium*. 2019; 21(10): 125–130. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-125-130
12. Salina T.Yu., Morozova T.I. GyrA mutations and resistance of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013; (6): 72–74. (In Russ.).
13. Chukanov V.I., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V. Fluoroquinolones in the treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2005; 7(10): 854–856. (In Russ.)
14. Ergeshov AE, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Drug-Resistant Tuberculosis: Development Mechanisms and Methods of Molecular Genetic Diagnosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):609–620. (In Russ.) doi:<https://doi.org/10.15690/vramn8807>
15. Yablonskii P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyeva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Y. Drug Resistance Of *Mycobacterium tuberculosis* In Different Localizations Of The Disease // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2016. – Vol. 6. – N. 2. – P. 133-140. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-133-140
16. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>
17. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, № 10. – P.1565-1574.
18. Al-Shaer M.H., Alghamdi W.A., Alsultan A., An G., Ahmed S., Alkabab Y., Banu S., Barbakadze K., Houtp E., Kipiani M., Mikiashvili L., Cegielski J.P., Kempker R.R., Heysell SK, Peloquin C.A. Fluoroquinolones in Drug-Resistant Tuberculosis: Culture Conversion and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment To Guide Dose Selection //Antimicrob Agents Chemother. – 2019 – Vol. 63, № 7 – P. e00279-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00279-19>
19. Alsultan A., Peloquin C.A. Therapeutic drug monitoring in tuberculosis // Drugs. – 2014. – Vol. 74, № 8. – P. 839-854.
20. Andriole V.T. The quinolones: past, present, and future // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, Suppl. 2. – P. S113-S119.
21. Aubry A., Pan X.S., Fisher L.M., Jarlier V., Cambau E. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 1281-1288.
22. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0120470.

23. Bellerose M.M., Baek S.H., Huang C.C., Moss C.E., Koh E.I., Proulx M.K., Smith C.M., Baker R.E., Lee J.S., Eum S., Shin S.J., Cho S.N., Murray M., Sasseti C.M. Common Variants in the Glycerol Kinase Gene Reduce Tuberculosis Drug Efficacy // mBio. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. e00663-e00719. <https://doi.org/10.1128/mBio.00663-19>
24. Brankin A.E., Fowler P.W. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // JAC Antimicrob Resist. – 2023. – Vol. 5, № 2. – P. dlad039. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
25. Brennan P.J., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Annu Rev Biochem. – 1995. – № 64. – P. 29-63.
26. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S., Asencios L., Campos Caoili J., Cho S.N., et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1406-1417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
27. De Rossi E., Ainsa J.A., R ole of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question // FEMS Microbiol Rev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 36-52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x>
28. Emmerson A.M., Jones A.M. The quinolones: decades of development // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 13-20.
29. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 727-733. <https://doi.org/10.1128/JCM.02775-15>
30. Ginsburg A.S., Grosset J.H., Bishai W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // The Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 432-442. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00671-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00671-6)
31. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6, № 9. – P. a025320. <https://doi.org/10.1101/025320>
32. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – Vol. 1354, № 1. – P. 12-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
33. Kim C.K. Drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review // Ann Clin Microbiol. – 2025. – Vol. 28, № 4. – P. 26. <https://doi.org/10.5145/ACM.2025.28.4.7>
34. Louw G.E., Warren R.M., Gey van Pittius N.C., McEvoy C.R., Van Helden P.D., Victor T.C. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3181-3189. <https://doi.org/10.1128/AAC.01577-08>
35. Liu J., Shi W., Zhang S., Hao X., Maslov D.A., Shur K.V., Bekker O.B., Danilenko V.N., Zhang Y. Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis* // Front Microbiol. – 2019. – № 10. – P. 216. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00216>
36. Martini M.C., Alonso M.N., Cafiero J.H., Xiao J., Shell S.S. Loss of glycerol catabolism confers carbon-source-dependent artemisinin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2024. – Vol. 68, № 10 – P. e0064524. <https://doi.org/10.1128/aac.00645-24>
37. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W., Blackman A., van der Heijden Y.F., Mayer C., Cambau E., Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system // J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 819-831. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr566>
38. Miotto P., Tessema B., Tagliani E., Chindelevitch L., Starks A.M., Emerson C., et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1701354. <https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017>
39. Nouri R., Ahangarzadeh Rezaee M., Hasani A., Aghazadeh M., Asgharzadeh M. The role of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Iran // Braz J Microbiol. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 925-930. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.016>
40. Pankhurst L.J., Del Ojo Elias C., Votintseva A.A., Walker T.M., Cole K., Davies J., et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 49-58.
41. Ribeiro Á.C.D.S., Santos F.F., Valiatti T.B., Lenzi M.H., Santos I.N.M., Neves R.F.B., Moses I.B., Meneses J.P., Di Sessa R.G.G., Salles M.J., Gales A.C. Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis // Braz J Infect Dis. – 2024. – Vol. 28, № 6. – P. 103867. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103867>
23. Bellerose M.M., Baek S.H., Huang C.C., Moss C.E., Koh E.I., Proulx M.K., Smith C.M., Baker R.E., Lee J.S., Eum S., Shin S.J., Cho S.N., Murray M., Sasseti C.M. Common Variants in the Glycerol Kinase Gene Reduce Tuberculosis Drug Efficacy // mBio. – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. e00663-e00719. <https://doi.org/10.1128/mBio.00663-19>
24. Brankin A.E., Fowler P.W. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // JAC Antimicrob Resist. – 2023. – Vol. 5, № 2. – P. dlad039. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
25. Brennan P.J., Nikaido H. The envelope of mycobacteria // Annu Rev Biochem. – 1995. – № 64. – P. 29-63.
26. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S., Asencios L., Campos Caoili J., Cho S.N., et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9851. – P. 1406-1417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60734-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60734-X)
27. De Rossi E., Ainsa J.A., R ole of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question // FEMS Microbiol Rev. – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 36-52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00002.x>
28. Emmerson A.M., Jones A.M. The quinolones: decades of development // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 13-20.
29. Farhat M.R., Jacobson K.R., Franke M.F., Kaur D., Sloutsky A., Mitnick C.D., Murray M. Gyrase Mutations Are Associated with Variable Levels of Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 727-733. <https://doi.org/10.1128/JCM.02775-15>
30. Ginsburg A.S., Grosset J.H., Bishai W.R. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance // The Lancet Infect Dis. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 432-442. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00671-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00671-6)
31. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – Vol. 6, № 9. – P. a025320. <https://doi.org/10.1101/025320>
32. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – Vol. 1354, № 1. – P. 12-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12830>
33. Kim C.K. Drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review // Ann Clin Microbiol. – 2025. – Vol. 28, № 4. – P. 26. <https://doi.org/10.5145/ACM.2025.28.4.7>
34. Louw G.E., Warren R.M., Gey van Pittius N.C., McEvoy C.R., Van Helden P.D., Victor T.C. A balancing act: efflux/influx in mycobacterial drug resistance // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 3181-3189. <https://doi.org/10.1128/AAC.01577-08>
35. Liu J., Shi W., Zhang S., Hao X., Maslov D.A., Shur K.V., Bekker O.B., Danilenko V.N., Zhang Y. Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis* // Front Microbiol. – 2019. – № 10. – P. 216. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00216>
36. Martini M.C., Alonso M.N., Cafiero J.H., Xiao J., Shell S.S. Loss of glycerol catabolism confers carbon-source-dependent artemisinin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2024. – Vol. 68, № 10 – P. e0064524. <https://doi.org/10.1128/aac.00645-24>
37. Maruri F., Sterling T.R., Kaiga A.W., Blackman A., van der Heijden Y.F., Mayer C., Cambau E., Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system // J Antimicrob Chemother. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 819-831. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr566>
38. Miotto P., Tessema B., Tagliani E., Chindelevitch L., Starks A.M., Emerson C., et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1701354. <https://doi.org/10.1183/13993003.01354-2017>
39. Nouri R., Ahangarzadeh Rezaee M., Hasani A., Aghazadeh M., Asgharzadeh M. The role of *gyrA* and *parC* mutations in fluoroquinolones-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Iran // Braz J Microbiol. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 925-930. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.016>
40. Pankhurst L.J., Del Ojo Elias C., Votintseva A.A., Walker T.M., Cole K., Davies J., et al. Rapid, comprehensive, and affordable mycobacterial diagnosis with whole-genome sequencing: a prospective study // Lancet Respir Med. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 49-58.
41. Ribeiro Á.C.D.S., Santos F.F., Valiatti T.B., Lenzi M.H., Santos I.N.M., Neves R.F.B., Moses I.B., Meneses J.P., Di Sessa R.G.G., Salles M.J., Gales A.C. Comparative in vitro activity of Delafloxacin and other antimicrobials against isolates from patients with acute bacterial skin, skin-structure infection and osteomyelitis // Braz J Infect Dis. – 2024. – Vol. 28, № 6. – P. 103867. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103867>

42. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>
43. Riunga F., Wambua G.M., Lee B.W. The Global Intensive Care Unit: Human Immunodeficiency Virus, Tuberculosis, and Malaria // Crit Care Clin. – 2026. – Vol. 42, № 3. – P. 499-522. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2026.01.002>
44. Sato K., Tomioka H., Sano C., Shimizu T., Sano K., Ogasawara K., Cai S., Kamei T. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 199-203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg343>
45. Safi H., Gopal P., Lingaraju S., Ma S., Levine C., Dartois V., Yee M., Li L., Blanc L., Ho Liang H.P., Husain S., Hoque M., Soteropoulos P., Rustad T., Sherman D.R., Dick T., Alland D. Phase variation in *Mycobacterium tuberculosis glpK* produces transiently heritable drug tolerance // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 116, № 39. – P. 19665-19674. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907631116>
46. Walker T.M., Kohl T.A., Omar S.V., Hedge J., Del Ojo Elias C., Bradley P., Iqbal Z., Feuerriegel S., Niehaus K.E., Wilson D.J., et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1193-1202. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30688-6)
47. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. – Geneva: World Health Organization, 2025.
48. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. – Geneva: World Health Organization, 2021.
49. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance: 2023 update. – Geneva: World Health Organization, 2023.
50. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2018.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2022.
52. Yi L., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Yamada H., Takaki A., Mitarai S. In vitro activity of sitafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* with *gyrA/B* mutations isolated in Japan // J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 770-776. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000493>
42. Rigouts L., Coeck N., Gumusboga M., de Rijk W.B., Aung K.J., Hossain M.A., Fissette K., Rieder H.L., Meehan C.J., de Jong B.C., Van Deun A. Specific *gyrA* gene mutations predict poor treatment outcome in MDR-TB // J Antimicrob Chemother. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 314-323. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv360>
43. Riunga F., Wambua G.M., Lee B.W. The Global Intensive Care Unit: Human Immunodeficiency Virus, Tuberculosis, and Malaria // Crit Care Clin. – 2026. – Vol. 42, № 3. – P. 499-522. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2026.01.002>
44. Sato K., Tomioka H., Sano C., Shimizu T., Sano K., Ogasawara K., Cai S., Kamei T. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines // J Antimicrob Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 199-203. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg343>
45. Safi H., Gopal P., Lingaraju S., Ma S., Levine C., Dartois V., Yee M., Li L., Blanc L., Ho Liang H.P., Husain S., Hoque M., Soteropoulos P., Rustad T., Sherman D.R., Dick T., Alland D. Phase variation in *Mycobacterium tuberculosis glpK* produces transiently heritable drug tolerance // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 116, № 39. – P. 19665-19674. <https://doi.org/10.1073/pnas.1907631116>
46. Walker T.M., Kohl T.A., Omar S.V., Hedge J., Del Ojo Elias C., Bradley P., Iqbal Z., Feuerriegel S., Niehaus K.E., Wilson D.J., et al. Whole-genome sequencing for prediction of *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study // Lancet Infect Dis. – 2015. – Vol. 15, № 10. – P. 1193-1202. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30688-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30688-6)
47. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. – Geneva: World Health Organization, 2025.
48. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance. – Geneva: World Health Organization, 2021.
49. World Health Organization. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance: 2023 update. – Geneva: World Health Organization, 2023.
50. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2018.
51. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2022.
52. Yi L., Aono A., Chikamatsu K., Igarashi Y., Yamada H., Takaki A., Mitarai S. In vitro activity of sitafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* with *gyrA/B* mutations isolated in Japan // J Med Microbiol. – 2017. – Vol. 66, № 6. – P. 770-776. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000493>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Олейник Ирина Константиновна

Младший научный сотрудник научной лаборатории микробиологии
E-mail: OleynikIK@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0850-5889>

Елисеев Платон Иванович

К. м. н., заведующий научной лабораторией микробиологии
E-mail: EliseevPI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation
4, Bldg. 2, Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russia
Tel.: +7 (495) 631-15-15

Irina K. Oleynik

Junior Researcher of Microbiology Research Laboratory
Email: OleynikIK@nmrc.ru
<https://orcid.org/0009-0007-0850-5889>

Platon I. Eliseev

Candidate of Medical Sciences, Head of the Microbiology Research Laboratory
Email: EliseevPI@nmrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9039-4557>

Панова Анна Евгеньевна

*К. м. н., руководитель научного отдела микробиологии и
молекулярной генетики*

E-mail: panova_ae@nmrc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>

Самойлова Анастасия Геннадьевна

Д. м. н., заместитель директора по научной работе

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Anna E. Panova

*Candidate of Medical Sciences, Head of the Microbiology
and Molecular Genetics Research Department*

Email: panova_ae@nmrc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9380-8727>

Anastasia G. Samoilova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research,

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6596-9777>

Поступила 05.03.2026

Submitted as of 05.03.2026