

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ С НЕЛЕЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗНОМ ВИЧ-СТАТУСЕ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. В. ПАНОВ¹, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ², Е. Е. ЛАРИОНОВА², А. И. ЦВЕТКОВ¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА²

¹Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, г. Екатеринбург, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: определить спектр мутаций МБТ, ответственных за устойчивость к противотуберкулезным препаратам, у больных нелеченным туберкулезом, имеющим ВИЧ-положительный или ВИЧ-негативный статус.

Материалы и методы. Исследовано 165 штаммов МБТ от ВИЧ-положительных и 166 штаммов МБТ от ВИЧ-негативных больных из Свердловской области (ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург). Определение мутаций в генах проводили на микрочипах «ТБ-БИОЧИП®» и «ТБ-БИОЧИП®-2» согласно инструкции изготовителя (ООО «Биочип-ИМБ», Москва).

Результаты. Показано, что 85/165 (51,52%) штаммов, выделенных от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, и 58/166 (34,94%) штаммов от больных туберкулезом, не ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, обладали МЛУ-генотипом ($p < 0,01$). Подавляющее большинство МЛУ-штаммов имели мутации в 531-м кодоне *rpoB* (Ser→Leu) и 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr) (64/85, 75,29% и 38/58, 65,52% соответственно по группам), приводящие к высокому уровню резистентности к рифампицину и изониазиду. Кроме того, в каждой группе приблизительно в равном соотношении (11/165, 6,67% и 12/166, 7,23% соответственно по группам) встречались штаммы, несущие в геноме мутации, определяющие устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. Достоверных отличий по спектру мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом, не показано.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, туберкулез, ассоциированный с ВИЧ, лекарственная устойчивость, биологические микрочипы, спектр мутаций

ANALYSIS OF MUTATIONS OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA DEFINING DRUG RESISTANCE IN HIV POSITIVE AND HIV NEGATIVE TUBERCULOSIS PATIENTS WITHOUT PRIOR HISTORY OF TREATMENT IN SVERDLOVSK REGION

G. V. PANOV¹, S. N. ANDREEVSKAYA², E. E. LARIONOVA², A. I. TSVETKOV¹, L. N. CHERNOUSOVA²

¹Sverdlovsk Regional Clinical TB Dispensary, Yekaterinburg, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of the study: to identify profile of mutations of tuberculous mycobacteria responsible for resistance to anti-tuberculosis drugs in HIV positive and HIV negative tuberculosis patients without prior history of treatment.

Materials and methods. 165 strains of tuberculous mycobacteria from HIV positive patients and 166 strains of tuberculous mycobacteria from HIV negative patients were studied in Sverdlovsk Region (TB Dispensary, Yekaterinburg). Mutations in genes were identified using microchips of TB-BIOCHIP® and TB-BIOCHIP®-2 in compliance with the manufacturer's guidelines (ООО Biochip-IMB, Moscow).

Results. It was observed that 85/165 (51.52%) strains isolated from HIV positive tuberculosis patients and 58/166 (34.94%) strains isolated from tuberculosis patients not associated with HIV possessed MDR genotype ($p < 0.01$). The majority of MDR strains had mutations in the 531th codon of *rpoB* (Ser→Leu) and 315th codon of *katG* (Ser→Thr) (64/85, 75.29% and 38/58, 65.52% respective the groups), resulting in the high level of resistance to rifampicin and isoniazid. Each group also had approximately equal ratio (11/165, 6.67% and 12/166, 7.23% respective the groups) of strains with genomic mutations defining the resistance to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones. No confident difference was found in mutation patterns of genome of tuberculous mycobacteria isolated from HIV positive and HIV negative tuberculosis patients.

Key words: tuberculous mycobacteria, HIV associated tuberculosis, drug resistance, biological microchips, mutation pattern

В основе лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) лежат не связанные между собой спонтанные хромосомные мутации. Так, устойчивость к рифампицину связана с точечными мутациями в определенном участке гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы, к изониазиду – в генах *katG*, *inhA* и/или *ahpC*, кодирующих, соответственно, каталазу-пероксидазу, еноил-АПБ-редуктазу и редуктазу алкилгидропероксида к фторхинолонам – в генах, кодирующих

ДНК-гиразу, как правило, *gyrA* [10]. Последовательное накопление мутаций в ряде генов служит причиной возникновения множественной/широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ).

Характер мутаций может по-разному влиять на уровень лекарственной устойчивости МБТ. Так, мутации в 526-м и 531-м кодонах *rpoB*, как правило, приводят к высокому уровню резистентности к рифампицину, а специфические мутации в кодонах 511, 516, 518 и 522 – к низкому. При изучении устойчивости к изониазиду было показано, что му-

Материалы и методы

тации на уровне *katG* приводят к высокому уровню резистентности, а *inhA* и *ahpC* – к низкому [4, 9, 10].

Существует гипотеза, согласно которой у штаммов МБТ, устойчивых к ПТП, снижена вирулентность, потому вызванное ими заболевание чаще развивается у лиц с иммунодефицитом, а не у иммунокомпетентных лиц [8]. Это справедливо, в частности, в отношении штаммов МБТ, устойчивых к фторхинолонам. Показано, что мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу, отрицательно влияют на жизнеспособность и трансмиссивность МБТ, затрудняя распространение ШЛУ-клонов [5]. Потому в отношении ШЛУ-штаммов может быть справедливо утверждение, что ВИЧ-инфицирование может быть фактором риска развития устойчивых форм туберкулеза. Доказательством этому могут служить два исследования в ЮАР, в результате одного из которых, в KwaZulu Natal, было показано, что все выявленные в 2005-2006 гг. случаи туберкулеза с ШЛУ МБТ сочетались с ВИЧ-инфекцией, а в другом, проведенном в поселении Tugela Ferry, продемонстрировано, что единственным существенным фактором риска ШЛУ-ТБ является ВИЧ-инфекция [3, 6].

Однако описаны мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, которые не оказывают негативного влияния на биологические свойства МБТ. В их число входит мутация *katG* 315 (Ser→Thr), являющаяся наиболее частой причиной устойчивости к изониазиду [7], а мутация *rpoB* 531 (Ser→Leu), приводящая к высокому уровню резистентности к рифампицину, как правило, сопряжена с компенсаторными мутациями в других генах, кодирующих РНК-полимеразу, снижающими вредный эффект альтерации [5].

Учитывая описанное в литературе неоднозначное влияние конкретных мутаций на уровень резистентности и жизнеспособность МБТ, представлялось актуальным описать спектр мутаций, ответственных за возникновение лекарственной устойчивости к основным ПТП, у МБТ, выделенных от ВИЧ-позитивных больных туберкулезом, и сравнить со спектром мутаций МБТ, выделенных от ВИЧ-негативных больных туберкулезом. В РФ лидирующим регионом по числу больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, является Свердловская область: из 25 578 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, которые в конце 2014 г. состояли на противотуберкулезном учете в РФ, 2 702 проживают в Свердловской области (всего по УФО – 5 112 больных) [1, 2]. Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Свердловской области возросла с 2013 до 2014 г. на 14,9%; с 20,1 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 23,1 на 100 тыс. населения в 2014 г. [2].

Цель исследования: определить спектр мутаций МБТ, ответственных за устойчивость к противотуберкулезным препаратам, у больных нелеченным туберкулезом, имеющим ВИЧ-позитивный или ВИЧ-негативный статус.

Работа проведена на штаммах МБТ, выделенных из диагностического материала (мокрота, промывные воды бронхов и др.) ранее не леченных больных туберкулезом за период с декабря 2012 г. по ноябрь 2013 г., проходивших обследование и лечение в ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург.

Исследовано 165 штаммов МБТ, выделенных от 165 больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа (группа I), и 166 штаммов МБТ от 166 больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом (группа II).

Выделение ДНК из культур МБТ проводили с использованием набора «М-Сорб-Туб» («СИНТОЛ», Россия) согласно инструкции изготовителя. Определение мутаций в генах осуществляли на микрочипах «ТБ-БИОЧИП®» и «ТБ-БИОЧИП®-2» с анализом результатов гибридизации на оборудовании «Чипдетектор-01», используя программное обеспечение Imageware согласно инструкции изготовителя (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Определены мутации в генах, ответственных за устойчивость к рифампицину (*rpoB*), изониазиду (*katG*, *inhA*, *ahpC*) и фторхинолонам (*gyrA*).

Результаты исследования

В результате проведенных исследований отмечено, что среди штаммов МБТ группы I было 105/165 (63,64%) штаммов, у которых выявлены мутации хотя бы в одном из изученных генов. В группе II число штаммов с мутациями составило 81/166 (48,80%). Таким образом, установлено, что среди МБТ, которые были выделены от больных с коинфекцией, достоверно чаще выявляли мутации в одном из генов, определяющих устойчивость к ПТП ($p < 0,01$).

При изучении спектра мутаций в гене *rpoB*, ответственных за устойчивость к рифампицину (табл. 1), показано, что в группе I альтерации выявлены у 87/165, 52,73% штаммов МБТ, что достоверно ($p < 0,01$) превышало этот показатель у МБТ больных группы II (59/166, 35,54%). Мутации затрагивали кодоны 511, 512, 516, 526, 531 и 533 и, как правило, имели единичный характер (85/87, 97,70% в группе I, 58/59, 98,31% в группе II), но в ряде случаев были мутации, затрагивающие два кодона в изучаемой области *rpoB* (два случая в группе I и один – в группе II).

Чаще всего выявляли мутации в 531-м кодоне гена *rpoB* (73/87, 83,91% – группа I, 47/59, 79,66% – группа II), причем, как правило, в белковом продукте гена мутация приводила к замене серина лейцином (71/73, 97,26% – группа I и все 47 штаммов с мутациями в 531-м кодоне *rpoB* – группа II). В спектре мутаций в гене *rpoB* достоверных отличий по группам не выявлено.

При исследовании альтераций в генах *katG*, *inhA* и *ahpC* (табл. 1) показано, что в группе I мутации,

Таблица 1. Спектр мутаций в генах, определяющих устойчивость МБТ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам
Table 1. Mutation pattern in genes defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones

Препарат	Мутации	Ген/кодон или № нуклеотидной позиции	Замена	Число штаммов, абс. (%)	
				I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)
Рифампицин	Единичные	<i>rpoB</i> 511	Leu→Pro	-	2 (3,39)
		<i>rpoB</i> 512	Ser→Thr	-	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 516	Asp→Tyr	3 (3,45)	1 (1,69)
			Asp→Val	1 (1,15)	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 526	His→Arg	1 (1,15)	-
			His→Asn	2 (2,30)	3 (5,08)
			His→Asp	1 (1,15)	-
			His→Cys	1 (1,15)	1 (1,69)
			His→Leu	1 (1,15)	-
			His→Tyr	1 (1,15)	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 531	Ser→Cys	1 (1,15)	-
			Ser→Leu	71 (81,61)	47 (79,66)
			Ser→Trp	1 (1,15)	-
		<i>rpoB</i> 533	Leu→Pro	1 (1,15)	1 (1,69)
	Сочетанные	<i>rpoB</i> 511; 516	Leu→Arg; Asp→Tyr	1 (1,15)	-
		<i>rpoB</i> 516; 526	Asp→Gly; His→Asn	-	1 (1,69)
		<i>rpoB</i> 526; 533	His→Asn; Leu→Pro	1 (1,15)	-
Всего			87 (100)	59 (100)	
Изониазид	Единичные	<i>katG</i> 315	Ser→Thr(1)	85 (80,19)	62 (77,50)
		<i>katG</i> 315	Ser→Thr(2)	4 (3,77)	-
		<i>inhA</i> 15	C→T	4 (3,77)	4 (5,00)
		<i>ahpC</i> 9	G→A	-	1 (1,25)
	Сочетанные	<i>katG</i> 315; 335	Ser→Thr(1); Ile→Val	1 (0,94)	1 (1,25)
		<i>katG</i> 315; <i>inhA</i> 15	Ser→Thr(1); C→T	11 (10,38)	9 (11,25)
		<i>katG</i> 315; <i>inhA</i> 8	Ser→Thr(1); T→G	1 (0,94)	2 (2,50)
		<i>katG</i> 315; <i>ahpC</i> 10	Ser→Thr(1); C→T	-	1 (1,25)
Всего			106 (100)	80 (100)	
Фторхинолоны	Единичные	<i>gyrA</i> 90	Ala→Val	3	3
		<i>gyrA</i> 91	Ser→Pro	-	1
		<i>gyrA</i> 94	Asp→Ala	1	1
			Asp→Gly	6	5
			Asp→Tyr	2	3
	Всего			12	13

Примечание: Ser→Thr(1) соответствует замене AGC→ACC, Ser→Thr(2) соответствует замене AGC→ACA.

ответственные за устойчивость к изониазиду, выявляли в 106/165 (64,24%) случаях, а в группе II – в 80/166 (48,19%). Регистрировали как единичные мутации, так и сочетанные, затрагивающие два гена, ассоциированные с резистентностью, или два кодона одного гена.

Как правило, выявляли мутации в 315-м кодоне гена *katG*, приводящие к замене в конечном белковом

продукте серина треонином. Частота встречаемости этого вида альтераций, в том числе в виде сочетанных мутаций, в группе I составила 102/106, 96,22%, а в группе II – 75/80, 93,75%. Кроме того, по одному разу в каждой группе, в сочетании с мутацией в 315-м кодоне, встречалась мутация в 335-м кодоне *katG*.

Мутации в гене *inhA* регистрировали в 15-м и реже в 8-м положениях. Мутации в 15-м положе-

нии *inhA* иногда были единичными (4/106, 3,77% и 4/80, 5,00% соответственно по группам), но чаще встречались в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* (11/106, 10,38% и 9/80, 11,25% соответственно по группам). Мутация в 8-м положении *inhA* была зарегистрирована только в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* в одном случае в группе I и в двух случаях только в группе II.

Мутация в гене *ahpC* встретилась только у штаммов МБТ группы II: в одном случае – соло в 9-м положении, в другом – в 10-м положении в сочетании с мутацией в 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr).

Мутации в гене *gyrA*, приводящие к возникновению устойчивости к фторхинолонам, выявлены в 12/165, 7,27% случаях в группе I и в 13/166, 7,83% – в группе II (табл. 1). Мутации регистрировались в 90, 91 и 94-м кодонах гена. Чаще всего регистрировались мутации в 94-м кодоне (9/12 и 9/13 соответственно по группам), как правило, приводящие к замене в конечном продукте аспарагиновой кислоты глицином (6/9 и 5/9 соответственно).

Анализ сочетания мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, показал, что МЛУ-генотип выявлен у

85/165 (51,52%) штаммов МБТ, выделенных от больных группы I и у 58/166 (34,94%) штаммов МБТ, выделенных от больных группы II (табл. 2). Практически во всех случаях (кроме одного штамма из группы II) МЛУ-генотип включал мутацию в 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr). Причем эта мутация встречалась как одиночная (74/85, 87,06% – группа I и 44/58, 75,86% – группа II), так и в сочетании с мутациями в других генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду, как правило, в сочетании с мутацией в 15-м кодоне *inhA* (9/11 – группа I и 9/13 – группа II).

В гене *rpoB* с наибольшей частотой регистрировались мутации в 531-м кодоне (73/85, 85,88% – группа I и 47/58, 81,03% – группа II), в основном приводящие к замене в конечном продукте серина лейцином (71/73 и 47/47 соответственно по группам), реже регистрировались мутации в кодонах 511, 512, 516, 526, 533.

Самым частым МЛУ-генотипом в обеих группах был *rpoB* 531 Ser→Leu + *katG* 315 Ser→Thr (64/85, 75,29% – группа I и 38/58, 65,52% – группа II).

Кроме того, в каждой группе приблизительно в равном соотношении (11/165, 6,67% и 12/166, 7,23%

Таблица 2. Мутации в генах *katG*, *inhA*, *ahpC* и *rpoB* определяющие устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (МЛУ)
Table 2. Mutations in genes of *katG*, *inhA*, *ahpC* and *rpoB* defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid and rifampicin (MDR)

Рифампицин			Изониазид			Число штаммов, абс. (%)	
<i>rpoB</i>			<i>katG</i> 315 Ser→Thr	другие детерминанты устойчивости к изониазиду		I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)
мутации	кодон	замена		ген/кодон или № нуклеотидной позиции	замена		
Единичные	511	Leu→Pro	+	-		-	1 (1,72)
	512	Ser→Thr	нет	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	516	Asp→Tyr	+	-		2 (2,35)	1 (1,72)
			+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		Asp→Val	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	1 (1,72)
	526	His→Arg	+	-		1 (1,18)	-
			+	-		2 (2,35)	2 (3,45)
		His→Asn	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
		His→Cys	+	-		1 (1,18)	1 (1,72)
		His→Leu	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		His→Tyr	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	531	Ser→Cys	+	<i>inhA</i> 15	C→T	1 (1,18)	-
		Ser→Leu	+	-		64 (75,29)	38 (65,52)
		Ser→Leu	+	<i>inhA</i> 15	C→T	5 (5,88)	5 (8,62)
		Ser→Leu	+	<i>inhA</i> 8	T→G	1 (1,18)	2 (3,45)
		Ser→Leu	+	<i>katG</i> 335	Ile→Val	1 (1,18)	1 (1,72)
		Ser→Leu	+	<i>ahpC</i> 10	C→T	-	1 (1,72)
		Ser→Trp	+	-		1 (1,18)	-
	533	Leu→Pro	+	-		1 (1,18)	1 (1,72)
Сочетанные	511; 516	Leu→Arg; Asp→Tyr	+			1 (1,18)	-
	516; 526	Asp→Gly; His→Asn	+	<i>inhA</i> 15	C→T	-	1 (1,72)
	526; 533	His→Asn; Leu→Pro	+			1 (1,18)	-
Всего штаммов с МЛУ-генотипом						85 (100)	58 (100)

соответственно по группам) встречались штаммы, несущие в геноме мутации, определяющие устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (табл. 3). У всех этих штаммов регистрировали мутацию в 315-м кодоне *katG* Ser→Thr, соло или в сочетании с другими детерминантами устойчивости к изониазиду. Также у всех этих штаммов, кроме одного из группы I, выявляли мутации в 531-м кодоне *rpoB*. В *gyrA* чаще всего встречались мутации в 94-м кодоне.

Таблица 3. Мутации в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* и *gyrA*, определяющие устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам

Table 3. Mutations in genes of *katG*, *inhA*, *ahpC*, *rpoB* and *gyrA* defining resistance of tuberculous mycobacteria to isoniazid, rifampicin and fluoroquinolones

Рифампицин		Изониазид			Фторхинолоны		Число штаммов	
rpoB		katG 315 Ser→Thr	другие детерминанты устойчивости к изониазиду		gyrA		I группа (ТБ и ВИЧ-и)	II группа (ТБ)
кодон	замена		ген/кодон или № нуклеотидной позиции	замена	кодон	замена		
516	Asp→Tyr	+	-		94	Asp→Ala	1	-
531	Ser→Leu	+	-		90	Ala→Val	3	2
		+	-		91	Ser→Pro	-	1
		+	-		94	Asp→Gly	3	2
		+	-			Asp→Tyr	1	3
		+	katG 335	Ile→Val	94	Asp→Gly	1	-
		+	inhA 8	T→G	94	Asp→Ala	-	1
		+	inhA 15	C→T	90	Ala→Val	-	1
		+			94	Asp→Gly	1	2
		+				Asp→Tyr	1	-
		Всего с мутациями в комплексе генов						

зом, обладали МЛУ-генотипом. Показательно, что подавляющее большинство МЛУ-штаммов имели мутации в 531-м кодоне *rpoB* (Ser→Leu) и 315-м кодоне *katG* (Ser→Thr), приводящие, согласно данным литературы, к высокому уровню резистентности к рифампицину и изониазиду.

Достоверных отличий по спектру мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом, не установлено, однако доля больных, выделяющих МБТ с МЛУ-генотипом, была достоверно выше в группе больных туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией ($p < 0,01$), что, возможно, связано с высокой вероятностью заражения их МЛУ МБТ на неблагополучных по туберкулезу территориях (как Свердловская область).

В данном исследовании описано мало штаммов МЛУ МБТ с мутациями в *gyrA*, т. е. имеющих как минимум пре-ШЛУ генотип, что пока не позволяет делать какие-то выводы об особенностях распределения данного генотипа среди ВИЧ-негативных и

Заключение

В результате исследования по определению мутаций в геноме МБТ, выделенных от ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных больных туберкулезом легких в Свердловской области, показано, что около половины изученных штаммов, выделенных от больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, и треть штаммов от ВИЧ-негативных больных туберкуле-

ВИЧ-положительных больных туберкулезом. Однако, учитывая, что существенным фактором риска развития туберкулеза с ШЛУ МБТ является ВИЧ-инфекция [3, 6], можно предположить, что по мере лечения туберкулеза с МЛУ МБТ фторхинолонами в обозримом будущем возможно значительное увеличение числа случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ именно среди ВИЧ-положительных больных.

Полученные результаты должны вызывать серьезные опасения, поскольку в регионе установлена циркуляция МБТ с сочетанием мутаций, обеспечивающих фенотипическую лекарственную устойчивость без ущерба для жизнеспособности и трансмиссивности. Начало формирования ШЛУ-генотипа МБТ на фоне высокой распространенности сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции в регионе создает предпосылки для негативного сценария развития ситуации по туберкулезу, поскольку способно привести к накоплению клонов ШЛУ МБТ в популяции.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу в России в 2014 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014tb.pdf>

REFERENCES

1. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 g.* [Tuberculosis epidemiological situation in Russia in 2014]. (Epub.) URL: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2014tb.pdf>

2. Подгаева В. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2014 г. / Под ред. С. Н. Скорнякова. – Екатеринбург, 2015. – 425 с.
3. Andrews J. R., Shah N. S., Weissman D. et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e15735.
4. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P. et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 35. – P. 345-348.
5. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y. et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 3. – P. 279-286.
6. Gandhi N. R., Moll A., Sturm A. W. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1575-1580.
7. Pym A. S., Saint-Joanis B., Cole S. T. Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 4955-4960.
8. Suchindran S., Brouwer E. S., Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. e5561.
9. Zhang Y., Heym B., Allen B. et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature*. – 1992. – Vol. 358. – P. 591-593.
10. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1320-1330.
2. Podgaeva V.A. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu i deyatelnost protivotuberkuleznoy sluzhby na Urale v 2014 g.* [Tuberculosis epidemic situation and activities of tuberculosis control services in the Urals in 2014]. Edited by S.N. Skorniyakov. Yekaterinburg, 2015, 425 p.
3. Andrews J.R., Shah N.S., Weissman D. et al. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 12, pp. e15735.
4. Bodmer T., Zurcher G., Imboden P. et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995, vol. 35, pp. 345-348.
5. Casali N., Nikolayevskiy V., Balabanova Y. et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46, no. 3, pp. 279-286.
6. Gandhi N.R., Moll A., Sturm A.W. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, vol. 368, pp. 1575-1580.
7. Pym A.S., Saint-Joanis B., Cole S.T. Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 4955-4960.
8. Suchindran S., Brouwer E. S., Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 5, pp. e5561.
9. Zhang Y., Heym B., Allen B. et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*, 1992, vol. 358, pp. 591-593.
10. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1320-1330.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер»,
620142, г. Екатеринбург, ул. Чапаева, д. 9.

Панов Григорий Валентинович

заведующий отделом молекулярно-генетических методов
исследований лаборатории этиологической диагностики.
E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

Цветков Андрей Игоревич

кандидат медицинских наук, главный врач.
Тел.: 8 (343) 257-95-04.
E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Андреевская Софья Николаевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: larioнова_lena@mail.ru

Чернушова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

TB Dispensary,
9, Chapayeva St., Yekaterinburg, 620142.

Grigory V. Panov

Head of Molecular Genetic Research Department of Etiological
Diagnostic Laboratory.
E-mail: grigoriy31183@yandex.ru

Andrey I. Tsvetkov

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
Phone: +7 (343) 257-95-04.
E-mail: tsvetkov@ptdso.ru

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Sophya N. Andreevskaya

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Department.
E-mail: andsofia@mail.ru

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Microbiological Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: larionova_lena@mail.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Microbiology
Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru