



## Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний)

И. А. БУРМИСТРОВА<sup>1</sup>, А. Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, Т. Е. ТЮЛКОВА<sup>1</sup>, Э. В. ВАНИЕВ<sup>1</sup>, Г. С. БАЛАСАНИЯЦ<sup>2</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБ ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

В обзоре приведены данные о частоте выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью (ЛУ), а также об изменении спектра ЛУ в России и за рубежом с середины 50-х годов XX в. до настоящего времени. Наряду с известными механизмами формирования ЛУ МБТ, представлены новые исследования с описанием мутаций, сопряженных с наличием ЛУ.

**Ключевые слова:** туберкулез, микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, противотуберкулезные препараты, генетические мутации

**Для цитирования:** Бурмистрова И. А., Самойлова А. Г., Тюлькова Т. Е., Ваниев Э. В., Баласанияц Г. С., Васильева И. А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 54-61. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>

## Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge)

I. A. BURMISTROVA<sup>1</sup>, A. G. SAMOYLOVA<sup>1</sup>, T. E. TYULKOVA<sup>1</sup>, E. V. VANIEV<sup>1</sup>, G. S. BALASANYANTS<sup>2</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

The review presents data on the frequency of detection of drug resistant (DR) tuberculosis mycobacteria (MTB) as well as on the change in DR patterns in Russia and abroad from the mid-50s of the 20th century till the present. Along with the well-known mechanisms for DR MTB development, it tells about new research describing mutations associated with drug resistance.

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

**For citations:** Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 54-61. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>

Одной из серьезных проблем современной фтизиатрии является повышение частоты случаев туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Диагностика лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ у каждого больного туберкулезом позволяет подбирать оптимальную схему противотуберкулезных препаратов (ПТП), обеспечивающих высокую эффективность лечения, а также оценивать эпидемическую ситуацию по туберкулезу с ЛУ МБТ в масштабах отдельных регионов и в мире. В 1994 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и «Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [46].

Сопровождая всю историю туберкулеза, ЛУ МБТ многократно усилилась при использовании ПТП. После применения первых ПТП медицинское сообщество констатировало факт развития к ним устойчивости МБТ. Первые системные данные о распространенности первичной ЛУ к стрептомицину и изониазиду были получены уже в 50-е годы XX в. в результате эпидемиологических исследований, ко-

торые провели страны с высоким (9,4% в Японии и Индии) и низким (0,6-2,8% в США и Великобритании) уровнем ЛУ МБТ к этим двум препаратам, устойчивость к стрептомицину регистрировалась несколько чаще, чем к изониазиду [8].

В 80-х годах XX в. появились работы, обосновывающие необходимость полихимиотерапии и создание стратегий, предотвращающих развитие ЛУ МБТ. Основываясь на частоте спонтанных мутаций в генах МБТ, влекущих развитие ЛУ, Shimaо T. в 1987 г. доказал, что вероятность возникновения случаев туберкулеза с ЛУ может быть практически нулевой, когда для лечения используется комбинация из трех эффективных препаратов [39]. Так, частота спонтанных мутаций в генах МБТ, ведущих к этамбутол-устойчивости, составляла  $10^{-4}$ , пирозинамид-устойчивости –  $10^{-4}$ , изониазид-устойчивости –  $10^{-6}$ , стрептомицин-устойчивости –  $10^{-7}$ , рифампицин-устойчивости –  $10^{-8}$ , применение комбинаций из трех ПТП позволило снизить ее путем суммирования эффекта до  $10^{-18}$  или  $10^{-20}$  [39].

Тогда же Британским советом медицинских исследований и другими организациями оптимизированы режимы лечения туберкулеза, состоящие из различных сочетаний ПТП. Для больных легоч-

ным туберкулезом наиболее коротким, лучше всего переносимым и самым эффективным режимом (с излечением до 97% больных) стала комбинация препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин и пиперазидин), принимаемая в течение 2 мес. с последующим назначением изониазида и рифампицина на 4 мес. [37]. В конце 90-х годов XX в. зарубежные и отечественные ученые рекомендовали вышеуказанную комбинацию, ставшую стандартной, с возможной заменой стрептомицина этамбутолом в начальной (интенсивной) фазе лечения до получения лабораторных результатов о чувствительности МБТ к препаратам [10, 45].

Благодаря предпринятым ВОЗ мерам организационного характера стал возможен анализ частоты встречаемости ЛУ в мире, который показал, что в 1996-1999 гг. резистентность МБТ к изониазиду составляла в среднем 10,7% [47]. В 2014 г. она зафиксирована на уровне 9,5% случаев [13], в 2018 г. у впервые выявленных больных составила 7,2% (95%-ный ДИ 6,2-8,2%), у ранее леченных – 11,6% (95%-ный ДИ 9,9-13,3) [42, 48]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения России в рамках государственного задания № 056-00012-18-00, частота ЛУ МБТ к изониазиду (при чувствительности к рифампицину) у больных туберкулезом с бактериовыделением, зарегистрированных для лечения в 2015 г., в Российской Федерации составила 10% (впервые выявленные) и 7,6% (ранее леченные) [53].

Исследование [7], проведенное в 2000 г. на нескольких экспериментальных территориях Российской Федерации, показало, что частота встречаемости первичной ЛУ МБТ к разным ПТП колеблется в пределах 26,29-26,85% случаев, при этом в 8,05-12,04% случаев штаммы МБТ имели монорезистентность. Частота вторичной ЛУ МБТ на этих территориях была значительно выше (68,23-71,26%) с преобладанием полирезистентных штаммов [7].

В Амурской области с 1993 по 2003 г. показатели ЛУ МБТ к стрептомицину и изониазиду не превышали 33,9 и 28,1% соответственно. Показатели ЛУ к рифампицину и рифампицину + изониазид в этот период регистрировалось на уровне 13,9 и 10,8% соответственно. С 1997 по 2003 г. в этой области произошло двукратное увеличение частоты первичной ЛУ МБТ к этамбутолу [6].

В Иркутской области с 2008 по 2010 г. у больных наблюдалась тенденция к утяжелению структуры ЛУ МБТ: значительное снижение доли монорезистентных штаммов (у впервые выявленных – в 1,5 раза, у ранее леченных – почти в 2 раза); увеличение доли полирезистентных и штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (у впервые выявленных – в 1,2 раза, у ранее леченных – в 1,4 раза) [2].

В Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере изучено изменение первичной ЛУ МБТ у больных с инфильтративным туберкулезом легких за 9-летний период (2003-2011 гг.): частота первичной ЛУ возросла в 1,4 раза, МЛУ – в 3 раза, в том числе в сочетании последней с устойчивостью к резервным препаратам [5].

В 2007-2012 гг. в провинции Хэйлуцзян в Китае обследовано 1 427 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, у которых устойчивость МБТ к препаратам первого ряда в виде моно- и полирезистентности встречалась в 57%, а МЛУ – в 22,8% случаев [22].

В 2009 г. многоцентровое исследование случай-контроль в странах Балтии (Латвии, Литве, Эстонии) показало, что МЛУ МБТ в 49,7% случаев имела устойчивость по крайней мере к одному ПТП второго ряда, а в 13,1% это была широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ [18].

В 2010-2011 гг. многоцентровое исследование в 23 центрах 16 стран Европы обнаружило в 52,4% случаев первичную МЛУ МБТ. В начале лечения протестированные штаммы МБТ имели устойчивость к пиперазидину в 59,7%, к инъекционным препаратам – в 26,6%, к фторхинолонам – в 17,6%, к другим ПТП – в 6,8% случаев [17].

В 2012-2014 гг. в Саудовской Аравии зарегистрирована монорезистентность МБТ к изониазиду в 1,8% случаев, к рифампицину – в 1,4%, к стрептомицину – в 1,9%, к этамбутолу – в 1,1% и к пиперазидину – в 2,1%, первичная МЛУ МБТ выявлена в 4% случаев [15].

В 1994 г. ВОЗ и «Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [46]. В 1997-2011 гг. периодически, один раз в 1-3 года, ВОЗ совместно с «The Union» выпускала отчеты по начатому в 1994 г. глобальному проекту «Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в мире» («Anti-TB Drug Resistance in the World»). С 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и его результатах стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ. Общее число МЛУ и рифампицин-резистентного (РР) туберкулеза в 2018 г. составило 484 000 случаев [48]. Многострановой анализ устойчивости к левофлоксацину у пациентов с МЛУ/РР ТБ показал ее наличие в 20,8% случаев (95%-ный ДИ 16,3-25,8%) [48].

В 2017 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования Пекинского Национального клинического центра за период с 2011 по 2015 г., свидетельствующие об увеличении доли ШЛУ МБТ с 6,3 до 9,1%. В этих случаях использовались комбинации препаратов с включением линезолида,

что позволяло достигать благоприятного результата лечения чаще, чем у пациентов, не получавших его (OR = 27,00; 95%-ный ДИ 2,50-291,19;  $p = 0,003$ ) [24, 35].

Отмечаемое повсеместно увеличение числа случаев туберкулеза, вызванного ЛУ МБТ, обусловлено многими факторами, в их числе доступность химиотерапии, появление статистических форм регистрации ЛУ МБТ, организация мониторинга ЛУ МБТ, улучшение диагностики с появлением новых сведений о генетических мутациях и новых лабораторных возможностей.

Современные методы исследования МБТ не только определяют ген, где произошли мутации, но и устанавливают локус [11]. Например, секвенирование целого генома С4 МБТ обнаружило замену аденина (А) гуанином (G) в области перекрытия между генами *tlyA* и *ppnK*, что обусловило развитие ЛУ к капреомицину, то есть найден новый механизм, участвующий в формировании резистентности МБТ [14]. Внедрение масс-спектрометрии позволило найти новые биомаркеры ЛУ, МЛУ и полирезистентности [25]. Ранее известные механизмы развития ЛУ у возбудителей инфекционных заболеваний (разложение или инактивация антимикробного препарата ферментами (например,  $\beta$ -лактамазой), генные мутации) дополнились факторами резистентности. Среди последних отмечались интеграция чужеродной ДНК, ее рекомбинация с гомологичными генами МБТ с образованием комплекса из двух частично комплементарных цепей нуклеиновых кислот и/или перенос экстрахромосомной кольцевой ДНК – R-плазмиды, содержащей фактор переноса устойчивости (resistance transfer factor – RTF) и  $\gamma$ -детерминанту (детерминанту устойчивости), из одной бактериальной клетки в другую [9]. ЛУ формируется путем селекции возникающих изменений или за счет адаптации МБТ к изменяющимся в процессе ее жизнедеятельности условиям [7]. D. A. Mitchinson et al. в 1998 г. показали, что селекция способствовала отбору и преимущественному выживанию тех МБТ, в генах которых имелись мутации, ассоциированные с устойчивостью к антибактериальным агентам [29]. В основе адаптации микроорганизмов к неблагоприятным воздействиям лежит спонтанный мутагенез, происходящий в каждой бактериальной клетке. Если резистентность к одному препарату может возникать в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ, контролирующих различные функции возбудителя, то формирование МЛУ в результате таких мутаций практически невозможно, так как нет единого гена, ее кодирующего, а мутации, приводящие к устойчивости МБТ к различным ПТП (в том числе одновременно к изониазиду и рифампицину), генетически не связаны между собой [19]. Несмотря на простую химическую структуру, механизм действия изониазида очень сложен и включает несколько различных

концепций, часть которых определяется нарушением синтеза миколовой кислоты (*inhA*). Мутация в гене *katG* МБТ, ответственном за активацию пролекарства изониазида каталазой-пероксидазой, является основной причиной развития резистентности к изониазиду [1], за которой следуют мутации *oxyR*, *ahpC*, *kasA*, *ndh*, *iniABC*, *fadE*, *furA*, *Rv1592c* и *Rv1772*. Недавно обнаружена ассоциация генов *Rv1634*, *Rv0194*, *Rv3239c*, ответственных за выброс изониазида из клетки (трансмембранный лекарственный насос) и провоцирующих развитие резистентности к этому препарату. Этот феномен возможен и при нарушении синтеза белков (malonyl CoA-acyl carrier protein transacylase и пропионил-КоА-карбоксилаза бета-цепь) соответствующих генов *fabD* и *accD* [41]. Мутации в гене *furA* приводят к нарушению детоксикации пероксида и метаболизма железа МБТ, аналогично мутациям в генах *ahpC*, *katG1* и *katG2* [25], а мутации в гене *ideR* – к нарушению транскрипции МБТ [41], что обуславливает ЛУ к изониазиду.

Резистентность к аминогликозидам (стрептомицину и канамицину) развивается при снижении проницаемости клеточной оболочки за счет мутаций в генах *rpsL* и *rrs*, вызывающих повреждения рибосомального белка 16SpPHK [12]. Мутации в области 1400 *rrs*, *tlyA* и *eis*-промоторе обуславливают устойчивость к инъекционным ПТП (second-line injectable drug – SLID) – капреомицину и канамицину [20]. Механизм устойчивости к капреомицину ассоциирован с мутацией в гене *tlyA*, который кодирует 2'-О-метилтрансферазу, модифицирующую нуклеотид 1409 в спирали 44 16S рPHK и нуклеотид С1920 в спирали 69 23S рPHK [20].

Резистентность к этамбутолу формируется при появлении мутации в гене *embAB*, ответственном за синтез арабиногалактанов (арабинозил-трансфераза) [1]. Пиразинамид оказывает свое антимикробактериальное действие, нарушая энергетику мембран, процесс трансляции, подкисление цитоплазмы и, возможно, синтез коэнзима А, который необходим для выживания МБТ [32]. Резистентность к нему развивается при наличии мутации в гене *pscA*, блокирующем фермент пиразиnamидазу и нарушающем превращение пиразиnamида в активный компонент – пиразиноводную кислоту [21]. При секвенировании гена *pscA* обнаружены три мутации (Asp12Ala, Pro54Leu и His57Pro), отсутствующие у чувствительного к пиразиnamиду штамма МБТ [27]. Устойчивость к рифампицину кодируется в единственном гене *rpoB*, при мутации в котором ингибируется активность РНК-полимеразы, нарушается синтез РНК МБТ [1]. Применение современных технологий позволило расшифровать мутации H451D/Y в гене *rpoB* и предложить новый механизм формирования ЛУ к рифампицину на атомном уровне [50].

Развитие устойчивости к этионамиду обусловлено нарушением синтеза миколитических кислот (енол-АСР-редуктаза) и изменением соотношения

НАД/НАДФ в клетке МБТ (НАДФ-дегидрогеназа), закодированные в *inhA*- и *ndh*-генах [37]. Резистентность к цикloserину формируется при нарушении синтеза клеточной стенки D-аланина рацемазой вследствие мутации в гене *alrA*, а к офлоксацину и другим фторхинолонам – за счет репликации ДНК и транскрипции РНК (ДНК-топоизомераза, ДНК-гираза) в результате мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [26, 30, 34]. При секвенировании транскриптома и метилома для изучения потенциальных биологических характеристик устойчивости к левофлоксацину у МБТ H37Rv идентифицировали дифференциально экспрессируемые гены и дифференциально метилированные гены [23]. В этой публикации авторы показали, что гены *pgi*, *fadE4*, *php*, *cyp132*, *pckA*, *rpmB1*, *pfkB*, *acg* и *ctpF*, особенно *cyp132*, *pckA* и *pfkB*, экспрессировали пониженную мРНК и повышенную метилированную активность, определяющую резистентность к изучаемому препарату [23].

Устойчивость МБТ к парааминосалициловой кислоте определяется мутациями в гене *thyA* (тимидилат синтаза) [51].

В настоящее время описаны механизмы резистентности к новым ПТП и репрофилированным антимикробным препаратам. Резистентность к линезолиду обусловлена нарушением синтеза 23S rRNA (рРНК) метилтрансферазы TsnR [52], к деламаниду – возникновением мутаций 81Ser и 81Asp в соответствующих генах *serS* и *aspS* [44], к карбапенемам – в гене *parA* [43], к бедаквилину – в генах *atpE*, *mmpR* (*Rv0678*), *pepQ* [31, 52].

Феномен перекрестной ЛУ связан с одинаковым механизмом антибактериальной активности препаратов. В наибольшей степени это характерно для фторхинолонов и аминогликозидов. Резистентность к фторхинолонам обусловлена преимущественно мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* [26, 33]. В исследовании [30] показано, что мутации в *gyrB* встречались несколько реже, чем в *gyrA*. Причем устойчивость к фторхинолонам при наличии мутации в *gyrB* коррелировала с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) для левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина [34], что обуславливало выбор препаратов этой группы при формировании режимов химиотерапии туберкулеза.

Одновременное использование генетических и фенотипических методов определения ЛУ МБТ в редких случаях выявляет несоответствие их результатов. По данным авторов [28], такое несоответствие имели 5% пациентов, тестируемых на наличие ЛУ к изониазиду и рифампицину. Наличие ЛУ, определяемой фенотипическими методами

при отсутствии подтверждения таковой методом MTBDRplus, означает, что в генах МБТ есть другие мутации, не обнаруживаемые указанными тест-системами. Например, мутация MUT3 в области *rpoB* при ЛУ к рифампицину регистрируется в 52% случаев, имеющих расхождение результата, а MUT1 и MUT2A – в 12,5 и 15% соответственно. При ЛУ МБТ к изониазиду расхождения встречались при наличии мутации MUT1 в генах *katG* (95%) и *inhA* (30%) [28]. При определении фенотипическими методами ЛУ МБТ к этамбутолу оказалось, что 30% этих штаммов не имели мутации в гене *embB*, определяемой при помощи MTBRsl [28]. В исследовании [30] показано, что 4 из 48 резистентных к офлоксацину штаммов МБТ, выявленных фенотипическими методами, не имели мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*. В другой работе описана мутация Asn-533→Thr в *gyrB*, при которой чувствительность к офлоксацину была сохранена, но обнаруживалась ЛУ к моксифлоксацину и гатифлоксацину [16]. Недавно идентифицированные мутации R485H, S486F, A506G, A547V, G551R и G559A в *gyrB* у резистентных штаммов МБТ, выявленных фенотипически, не участвовали в формировании ЛУ к фторхинолонам, а резистентность могла быть обусловлена мутацией ДНК-гиразы. Поэтому исключать эту группу препаратов из режимов химиотерапии больных туберкулезом только на основании наличия мутаций в *gyrB* не следует [34]. Расхождением между данными о ЛУ к SLID, полученной генетическими и фенотипическими методами, объяснялось: наличием МИК близкой к критической концентрации (8,15% случаев), редко встречающейся гетерорезистентностью, не выявленной путем секвенирования генов (8,15% случаев) и другими механизмами устойчивости, которые в настоящее время не охарактеризованы (до 7,13%) [12].

Появление мутаций, приводящих к лекарственно-устойчивому туберкулезу, связано с неправильным лечением лекарственно-чувствительного туберкулеза [36]. Резистентные к лекарственным препаратам штаммы микроорганизмов, в том числе МБТ, наилучшим образом приспособляются к условиям окружающей среды и противостоят воздействию не только лекарственных препаратов [3], но и дезинфицирующих средств [4]. Этот факт способствует их распространению в окружающей среде и человеческой популяции. Быстрое выявление ЛУ МБТ у пациентов доступными способами из любого диагностического материала и своевременное назначение комбинации препаратов для скорейшего прекращения бактериовыделения предотвращают распространение резистентных штаммов возбудителя в популяции [36].

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

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Воробьева О. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современный взгляд на проблему // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
2. Воробьева О. А., Семечкина В. С. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза, распространенных на территории Иркутской области // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – № 5. – 2012. – С. 32-34.
3. Давыдов Н. С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 50-56. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
4. Канищев В. В., Еремеева Н. И. Некоторые научно-практические аспекты эффективного использования в медицинских организациях дезинфицирующих средств без возможности адаптации к ним болезнетворных организмов // Дезинфекционное дело. – 2017. № 4 (102). – С. 41-48.
5. Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – № 1. – С. 66-69.
6. Макаров И. Ю., Григоренко А. А., Андреева Л. П. Анализ структуры и тенденций развития лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза на территории Амурской области. – 2003. – С. 50-52.
7. Севастьянова Э. В., Шульгина М. В., Пузанов В. А., Мартынова Л. П. и др. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах России, внедряющих программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом // Пробл. туб. – 2002. – № 12. – С. 11-14.
8. Томен К. Туберкулез: выявление и химиотерапия. Вопросы и ответы. – Женева, 1980. – С. 114-132.
9. Уразова О. И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 5-13.
10. Хоменко А. Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России // М.: РМЖ, 1998. – Т. 6, № 17. – С. 5.
11. BabaiiKochaksareii M., Kaboosi H., Ghaemi E. A. MIRU-VNTR 15 loci capability in diagnosis of Beijing *M. tuberculosis* strains in comparison with Real Time PCR // Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2019. – Vol. 65, № 7.
12. Brossier F., Pham A., Bernard C., Aubry A., Jarlier V., Veziris N., Sougakoff; CNR-MyRMA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France // Antimicrob. Agents Chemother. – 2017. – Vol. 61, № 2. pii: e01299-16. doi: 10.1128/AAC.01299-16.
13. D'Ambrosio L., Migliori G. B., Sotgiu G. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? // Lancet Infect. Dis. – Vol. 17, Issue 2. – P. 127-128.
14. Du Q., Long Q., Mao J., Fu T., Duan X., Xie J. Characterization of a novel mutation in the overlap of tlyA and ppnK involved in capreomycin resistance in *Mycobacterium* // IUBMB Life. 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 405-414. doi: 10.1002/iub.1277.
15. Elhassan M.M., Hemeg H.A., Elmekki M.A., Turkistani K.A., Abdul-Aziz A.A. Burden of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among new cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia // Infect. Disord. Drug Targets. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 14-23. doi: 10.2174/1871526517666161116104242.
16. Groll A., Martin A., Jureen P., Hoffner S., Vandamme P., Portaels F., Palomino J. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB // P. Silva. Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 10. – P. 4498-4500.
17. Günther G., van Leth F., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., Magis-Escurra C., McLaughlin A. M., Muylle I., Polcová V., Pontali E., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Lange C.; TBNET. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.
18. Ignatyeva O., Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Koshkarova E., Radiulyte B., Davidaviciene E., Riekstina V., Jaama K., Danilovits M., Popa C. M., Drobniewski F. A. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries // Tuberculosis (Edinb). – 2015. – Vol. 95, № 5. – P. 581-588. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.018.
19. Iseman M. D., Madsen L. A. Drug resistant tuberculosis // Clin. Chest Med. – 1989. – Vol. 10. – P. 341-353.
1. Vorobieva O.A. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* – current views on the problem. *Sibirsky Meditsinsky Journal*, 2008, no. 2, pp. 5-8. (In Russ.)
2. Vorobieva O.A., Semechkina V.S. Specific biological properties of tuberculosis mycobacteria prevalent in Irkutsk Region. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, no. 5, 2012, pp. 32-34. (In Russ.)
3. Davydov N.S. The Russian Federation national strategy aimed to prevent the spread of antimicrobial resistance: the challenges and prospects of controlling the one of the global biological threats of the 21st century. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 50-56. (In Russ.) doi: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56.
4. Kanischev V.V., Eremeeva N.I. Certain scientific and practical aspects of effective use of disinfectants in medical organizations preventing adaptation of organisms to these disinfectants. *Dezinfekcionnoe Delo*, 2017, no. 4 (102), Epub, pp. 41-48. (In Russ.)
5. Koretskaya N.M., Chushkina A.A., Narkevich A.N. Changes in primary drug resistance in case of infiltrative tuberculosis. *Sibirskoye Med. Obozreniye*, 2013, no. 1, pp. 66-69. (In Russ.)
6. Makarov I.Yu., Grigorenko A.A., Andreeva L.P. *Analiz struktury i tendentsiy razvitiya lekarstvennoy rezistentnosti mikobakteriy tuberkuleza na territorii Amurskoy oblasti*. [Analysis of structure and tendencies in drug resistance development of tuberculous mycobacteria in Amur Region]. 2003, pp. 50-52.
7. Sevastyanova E.V., Shulgina M.V., Puzanov V.A., Martynova L.P. et al. Analysis of tuberculosis mycobacteria drug resistance in the pilot regions of Russia introducing WHO TB control program. *Probl. Tub.*, 2002, no. 12, pp. 11-14. (In Russ.)
8. Toman K. *Tuberkulez: vyyavleniye i khimioterapiya. Voprosy i otvety*. [Russ. Edition of Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring. Questions and answers]. Geneva, 1980. pp. 114-132.
9. Urazova O.I. Molecular genetic factors of pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2010, no. 5, pp. 5-13. (In Russ.)
10. Khomenko A.G. Current tendencies for tuberculosis transmission in Russia. Moscow, *RMJ*, 1998, vol. 6, no. 17, pp. 5. (In Russ.)
11. BabaiiKochaksareii M., Kaboosi H., Ghaemi E. A. MIRU-VNTR 15 loci capability in diagnosis of Beijing *M. tuberculosis* strains in comparison with Real Time PCR. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2019, vol. 65, no. 7.
12. Brossier F., Pham A., Bernard C., Aubry A., Jarlier V., Veziris N., Sougakoff; CNR-MyRMA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in France. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 2. pii: e01299-16. doi: 10.1128/AAC.01299-16.
13. D'Ambrosio L., Migliori G.B., Sotgiu G. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, issue 2, pp. 127-128.
14. Du Q., Long Q., Mao J., Fu T., Duan X., Xie J. Characterization of a novel mutation in the overlap of tlyA and ppnK involved in capreomycin resistance in *Mycobacterium*. *IUBMB Life*, 2014, vol. 66, no. 6, pp. 405-414. doi: 10.1002/iub.1277.
15. Elhassan M.M., Hemeg H.A., Elmekki M.A., Turkistani K.A., Abdul-Aziz A.A. Burden of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among new cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 14-23. doi: 10.2174/1871526517666161116104242.
16. Groll A., Martin A., Jureen P., Hoffner S., Vandamme P., Portaels F., Palomino J. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB. *P. Silva. Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 10, pp. 4498-4500.
17. Günther G., van Leth F., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., Magis-Escurra C., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Pontali E., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., Lange C.; TBNET. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 409-416. doi: 10.3201/eid2103.141343.
18. Ignatyeva O., Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Koshkarova E., Radiulyte B., Davidaviciene E., Riekstina V., Jaama K., Danilovits M., Popa C. M., Drobniewski F. A. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 5, pp. 581-588. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.018.
19. Iseman M.D., Madsen L.A. Drug resistant tuberculosis. *Clin. Chest Med.*, 1989, vol. 10, pp. 341-353.

20. Johansen S.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs // *Mol. Cell.* - 2006. - Vol. 23, № 2. - P. 173-182.
21. Khan M.T., Malik S.I., Ali S., Masood N., Nadeem T., Khan A.S., Afzal M.T. Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan // *BMC Infect. Dis.* 2019. - Vol. 19, № 1. - P. 116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2.
22. Li D., Wang J.L., Ji B.Y., Cui J.Y., Pan X.L., Fan C.L., Shao C.X., Zhao L.N., Ma Y.P., Zhang L.Z., Zhang C.L., Dong C.B., Hattori T., Ling H. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 16, № 1. - P. 516.
23. Li H.C., Guo H.X., Chen T., Wang W., Wu Z.H., Chen L., Wu H.Z., Xu G.P., Chen X.X., Zhou L. Potential genes related to levofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on transcriptome and methylome overlap analysis // *J. Mol. Evol.* - 2020. - Vol. 9. doi: 10.1007/s00239-019-09926-z.
24. Lin D., Wang W., Qiu F., Li Y., Yu X., Lin B., Chen Y., Lei C., Ma Y., Zeng J., Zhou J. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* - 2019. - Vol. 39, № 12. - P. 1409-1420. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.04.
25. Lucarelli D., Vasil M.L., Meyer-Klaucke W., Pohl E. The Metal-Dependent Regulators FurA and FurB from *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Mol. Sci.* - 2008. - Vol. 9, № 8. - P. 1548-1560. Epub 2008 Aug 28.
26. Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O., Posey J. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, № 6. - P. 1-10.
27. Mehmood A., Khan M.T., Kaushik A.C., Khan A.S., Irfan M., Wei D.Q. Structural dynamics behind clinical mutants of PncA-Asp12Ala, Pro54Leu, and His57Pro of *Mycobacterium tuberculosis* associated with pyrazinamide resistance // *Front Bioeng Biotechnol.* - 2019. - Vol. 7. - P. 404. doi: 10.3389/fbioe.2019.00404.
28. Mindru R., Spînu V., Popa C., Botezatu E., Spătaru R. Conventional and molecular diagnosis in a group of patients with drug-resistant tuberculosis // *Pneumologia.* - 2014. - Vol. 63, № 3. - P. 168-173.
29. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 1998. - № 2. - P. 10-15.
30. Mokrousov I., Otten T., Manicheva O., Potapova Y., Vishnevsky B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Russia // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52, № 8. - P. 2937-2939.
31. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A., Vu D.H., Alffenaar J.C. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention // *Clin. Infect. Dis.* - 2018. - Vol. 66, № 10. - P. 1625-1630. doi: 10.1093/cid/cix992.
32. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J., Yew W., Tan S., Zhang T. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update // *Adv. Med. Sci.* - 2016. - Vol. 61, № 1. - P. 63-71. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
33. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // *J. Med. Microbiol.* - 2013. - Vol. 62, № 1. - P. 108-113.
34. Pantel A., Petrella S., Matrat S., Brossier F., Bastian S., Reitter D., Jarlier V., Mayer C., Aubry A. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2011. - Vol. 55, № 10. - P. 4524-4529.
35. Pang Y., Lu J., Huo F., Ma Y., Zhao L., Li Y., Liang Q., Chu N., Gao M., Huang H. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review // *J. Infect.* - 2017. - Vol. 75, № 5. - P. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.
36. Poce G., Biava M. Overcoming drug resistance for tuberculosis // *Future Microbiol.* - 2015. - Vol. 10, № 11. - P. 1735-1741. doi: 10.2217/fmb.15.76.
37. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *inhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2003. - Vol. 100. - P. 13881-13886.
38. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1979. - № 119. - P. 579-585.
20. Johansen S.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol. Cell.*, 2006, vol. 23, no. 2, pp. 173-182.
21. Khan M.T., Malik S.I., Ali S., Masood N., Nadeem T., Khan A.S., Afzal M.T. Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2.
22. Li D., Wang J.L., Ji B.Y., Cui J.Y., Pan X.L., Fan C.L., Shao C.X., Zhao L.N., Ma Y.P., Zhang L.Z., Zhang C.L., Dong C.B., Hattori T., Ling H. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 516.
23. Li H.C., Guo H.X., Chen T., Wang W., Wu Z.H., Chen L., Wu H.Z., Xu G.P., Chen X.X., Zhou L. Potential genes related to levofloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* based on transcriptome and methylome overlap analysis. *J. Mol. Evol.*, 2020, vol. 9. doi: 10.1007/s00239-019-09926-z.
24. Lin D., Wang W., Qiu F., Li Y., Yu X., Lin B., Chen Y., Lei C., Ma Y., Zeng J., Zhou J. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019, vol. 39, no. 12, pp. 1409-1420. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.12.04.
25. Lucarelli D., Vasil M.L., Meyer-Klaucke W., Pohl E. The Metal-Dependent Regulators FurA and FurB from *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 1548-1560. Epub 2008 Aug 28.
26. Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O., Posey J. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6, pp. 1-10.
27. Mehmood A., Khan M.T., Kaushik A.C., Khan A.S., Irfan M., Wei D.Q. Structural dynamics behind clinical mutants of PncA-Asp12Ala, Pro54Leu, and His57Pro of *Mycobacterium tuberculosis* associated with pyrazinamide resistance. *Front Bioeng Biotechnol.*, 2019, vol. 7, pp. 404. doi: 10.3389/fbioe.2019.00404.
28. Mindru R., Spînu V., Popa C., Botezatu E., Spătaru R. Conventional and molecular diagnosis in a group of patients with drug-resistant tuberculosis. *Pneumologia*, 2014, vol. 63, no. 3, pp. 168-173.
29. Mitchinson D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1998, no. 2, pp. 10-15.
30. Mokrousov I., Otten T., Manicheva O., Potapova Y., Vishnevsky B., Narvskaya O., Rastogi N. Molecular characterization of ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Russia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, vol. 52, no. 8, pp. 2937-2939.
31. Nguyen T.V.A., Anthony R.M., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A., Vu D.H., Alffenaar J.C. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clin. Infect. Dis.*, 2018, vol. 66, no. 10, pp. 1625-1630. doi: 10.1093/cid/cix992.
32. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J., Yew W., Tan S., Zhang T. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Adv. Med. Sci.*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 63-71. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
33. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y., Makarova M., Galkina K., Moroz A. Analysis of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes and their association with the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin. *J. Med. Microbiol.*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 108-113.
34. Pantel A., Petrella S., Matrat S., Brossier F., Bastian S., Reitter D., Jarlier V., Mayer C., Aubry A. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to *gyrB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 10, pp. 4524-4529.
35. Pang Y., Lu J., Huo F., Ma Y., Zhao L., Li Y., Liang Q., Chu N., Gao M., Huang H. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review. *J. Infect.*, 2017, vol. 75, no. 5, pp. 433-440. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.005.
36. Poce G., Biava M. Overcoming drug resistance for tuberculosis. *Future Microbiol.*, 2015, vol. 10, no. 11, pp. 1735-1741. doi: 10.2217/fmb.15.76.
37. Rawat R., Whitty A., Tonge P.J. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *inhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, vol. 100, pp. 13881-13886.
38. Singapore Tuberculosis Service / British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, no. 119, pp. 579-585.

39. Shimaо T. Drug resistance in tuberculosis control // *Tubercle*. - 1987. - Vol. 68. - P. S5- S15.
40. Sneha M. Pinto, Renu Verma, Jayshree Advani, Oishi Chatterjee, Arun H. Patil, Saketh Kapoor, Yashwanth Subbannayya, Remya Raja, Sheetal Gandotra T. S. Keshava Prasad Integrated Multi-Omic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra Redefines Virulence Attributes *Front. Microbiol.*, 19 June 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01314>
41. Talukdar D., Sharma R., Sharma A. K., Kumar R. Drug resistance in tuberculosis: how to counter the menace? // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2014. - Vol. 15, № 12. - P. 1158-1165.
42. Unissa A. N., Subbian S., Hanna L. E., Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Genet. Evol.* - 2016. - Vol. 45. - P. 474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004.
43. Viswanathan G., Yadav S., Raghunand T. R. Identification of *Mycobacterial* genes involved in antibiotic sensitivity: implications for the treatment of tuberculosis with  $\beta$ -Lactam-containing regimens // *Antimicrob. Agents. Chemother.* - 2017. - Vol. 61, № 7. pii: e00425-17. doi: 10.1128/AAC.00425-17.
44. Yang J. S., Kim K. J., Choi H., Lee S. H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea // *Ann. Lab. Med.* - 2018. - Vol. 38, № 6. - P. 563-568. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.563. Erratum in: *Ann Lab Med.* 2019 Jan; 39(1):113.
45. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. - Geneva: World Health Organization, - 1997. - 108 pp.
46. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. - 1998. - Vol. 2, № 1. - P. 72-89.
47. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. - 2-nd Report. - Geneva, 2000
48. WHO. Global TB report, 2019.
49. Zenteno-Cuevas R., Fernandez E., Viveros D., Madrazo-Moya C. F., Cancino-Muñoz I., Comas I., Gonzalez-Covarrubias V., Barbosa-Amezcuа M., Cuevas-Cordoba B. Characterization of polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis by whole genomic sequencing: a preliminary report from Mexico // *Microb. Drug. Resist.* - 2019. - Dec 23. doi: 10.1089/mdr.2019.0054.
50. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective *Front Chem.* - 2019. - Vol. 7. - P. 819. doi: 10.3389/fchem.2019.00819
51. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2003. - Vol. 7, № 1. - P. 6-21.
52. Zimenkov D. V., Nosova E. Y., Kulagina E. V., Antonova O. V., Arslanbaeva L. R., Isakova A. I., Krylova L. Y., Peretokina I. V., Makarova M. V., Safonova S. G., Borisov S. E., Gryadunov D. A. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2017. - Vol. 72, № 7. - P. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
53. <https://rosrid.ru/ikrbs/form/4FUNHCU0JMXB9F9JJDMIUXMS>
39. Shimaо T. Drug resistance in tuberculosis control. *Tubercle*, 1987, vol. 68, pp. S5- S15.
40. Sneha M. Pinto, Renu Verma, Jayshree Advani, Oishi Chatterjee, Arun H. Patil, Saketh Kapoor, Yashwanth Subbannayya, Remya Raja, Sheetal Gandotra T.S. Keshava Prasad Integrated Multi-Omic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra Redefines Virulence Attributes *Front. Microbiol.*, 19 June 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01314>
41. Talukdar D., Sharma R., Sharma A.K., Kumar R. Drug resistance in tuberculosis: how to counter the menace? *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 1158-1165.
42. Unissa A.N., Subbian S., Hanna L.E., Selvakumar N. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, vol. 45, pp. 474-492. doi: 10.1016/j.meegid.2016.09.004.
43. Viswanathan G., Yadav S., Raghunand T.R. Identification of *Mycobacterial* genes involved in antibiotic sensitivity: implications for the treatment of tuberculosis with  $\beta$ -Lactam-containing regimens. *Antimicrob. Agents, Chemother.*, 2017, vol. 61, no. 7. pii: e00425-17. doi: 10.1128/AAC.00425-17.
44. Yang J.S., Kim K.J., Choi H., Lee S.H. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea. *Ann. Lab. Med.*, 2018, vol. 38, no. 6, pp. 563-568. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.563. Erratum in: *Ann Lab Med.* 2019 Jan; 39(1):113.
45. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization, 1997, 108 p.
46. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance. *Int. J. Tuberc. Lung Disease*, 1998, vol. 2, no. 1, pp. 72-89.
47. WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. 2-nd Report. Geneva, 2000.
48. WHO. Global TB report, 2019.
49. Zenteno-Cuevas R., Fernandez E., Viveros D., Madrazo-Moya C.F., Cancino-Muñoz I., Comas I., Gonzalez-Covarrubias V., Barbosa-Amezcuа M., Cuevas-Cordoba B. Characterization of polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis by whole genomic sequencing: a preliminary report from Mexico. *Microb. Drug. Resist.*, 2019, Dec. 23, doi: 10.1089/mdr.2019.0054.
50. Zhang Q., An X., Liu H., Wang S., Xiao T., Liu H. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective. *Front Chem.*, 2019, vol. 7, pp. 819. doi: 10.3389/fchem.2019.00819.
51. Zhang Y., Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2003, vol. 7, no. 1, pp. 6-21.
52. Zimenkov D.V., Nosova E.Y., Kulagina E.V., Antonova O.V., Arslanbaeva L.R., Isakova A.I., Krylova L.Y., Peretokina I.V., Makarova M.V., Safonova S.G., Borisov S.E., Gryadunov D.A. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2017, vol. 72, no. 7, pp. 1901-1906. doi: 10.1093/jac/dkx094.
53. <https://rosrid.ru/ikrbs/form/4FUNHCU0JMXB9F9JJDMIUXMS>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

**Бурмистрова Ирина Александровна**  
врач-фтизиатр.

**Самойлова Анастасия Геннадьевна**  
доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.

## FOR CORRESPONDENCE:

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4, Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473

**Irina A. Burmistrova**  
Phthisiologist.

**Anastasiya G. Samoylova**  
Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Director for Research.

**Ваниев Эдуард Владимирович**

кандидат медицинских наук,  
заведующий амбулаторно-консультационным отделением.

**Тюлькова Татьяна Евгеньевна**

доктор медицинских наук.

**Васильева Ирина Анатольевна**

доктор медицинских наук, профессор, директор.

**Баласанияц Гоар Сисаковна**

ФГБ ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» МО РФ,  
доктор медицинских наук, профессор.  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Eduard V. Vaniev**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Out-Patient Consulting Department.

**Tatyana E. Tyulkova**

Doctor of Medical Sciences.

**Irina A. Vasilyeva**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

**Goar S. Balasanyants**

S.M. Kirov Military Medical Academy,  
Doctor of Medical Sciences, Professor.  
6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044.

Поступила 19.08.2019

Submitted as of 19.08.2019