



Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем

Е. А. МАЗУРИНА¹, Т. В. УМПЕЛЕВА¹, Л. А. ГОЛУБЕВА¹, Л. С. ЛАВРЕНЧУК¹, Д. В. ВАХРУШЕВА¹,
И. А. ВАСИЛЬЕВА²

¹ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
г. Екатеринбург, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину путем секвенирования RRDR гена *rpoB*.

Материалы и методы. В исследование включен 651 изолят *M. tuberculosis*, тесты на лекарственную устойчивость (ГЛЧ) которых были проведены генотипическими методами (гГЛЧ): ТВ-ТЕСТ (БИОЧИП-ИМБ, Россия) и «Амплитуб-МЛУ-РВ» (НПК Синтол, Россия) и фенотипическими методами (фГЛЧ): метод абсолютных концентраций, система ВАСТЕС MGIT 960, набор Sensititre Мусо ТВ. Для 20 изолятов с расхождениями результатов фГЛЧ и гГЛЧ проведено секвенирование методом Сэнгера RRDR гена *rpoB*.

Результаты. В результате секвенирования обнаружено два варианта мутаций в регионе RRDR гена *rpoB*, которые не детектируются тест-системами ТВ-ТЕСТ и Амплитуб МЛУ-РВ, но достоверно ассоциированы с устойчивостью МБТ к рифампицину. Наиболее распространенным вариантом явилась вставка трех нуклеотидов (TTC), кодирующих аминокислоту фенилаланин в позиции 434 кодона (1296-1300insTTC).

Ключевые слова: рифампицин, *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), изолят, ген, мутация.

Для цитирования: Мазурин Е. А., Умпелева Т. В., Голубева Л. А., Лавренчук Л. С., Вахрушева Д. В., Васильева И. А. Генетические детерминанты устойчивости МБТ к рифампицину, не включенные в состав отечественных молекулярно-генетических тест-систем // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 69–77. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>

Genetic Determinants of Rifampicin Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not Included in the Russian Molecular Genetic Test Systems

Е. А. MAZURINA¹, Т. В. UMPELEVA¹, Л. А. GOLUBEVA¹, Л. С. LAVRECHUK¹, Д. В. VAKHRUSHEVA¹,
И. А. VASILYEVA²

¹ Ural Phthiisopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Yekaterinburg, Russia

² National Medical Research Center of Phthiisopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* by sequencing the RRDR *rpoB* gene.

Subjects and Methods. The study included 651 *M. tuberculosis* isolates that were tested for drug susceptibility (DST) by genotypic methods (gDST) TB-TEST (BIOCHIP-IMB, Russia), and Amplitube-MDR-RV (NPK Sintol, Russia) and phenotypic methods (phDST): the absolute concentration method, BACTEC MGIT 960 system, and Sensititre Myco TB kit. Sanger RRDR sequencing of the *rpoB* gene was performed for 20 isolates with discrepancies in the results of phDST and gDST.

Results. As a result of sequencing, two variants of mutations in the RRDR region of the *rpoB* gene were found, which were not detected by TB-TEST and Amblitub MDR-RV test systems, however were strongly associated with rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. The most common variant was the insertion of three nucleotides (TTC) encoding the amino acid phenylalanine at position 434 of the codon (1296-1300insTTC).

Key words: Rifampicin, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), isolate, gene, mutation.

For citations: Mazurina E. A., Umpeleva T. V., Golubeva L. A., Lavrenchuk L. S., Vakhrusheva D. V., Vasilyeva I. A. Genetic determinants of rifampicin resistance of *Mycobacterium tuberculosis* not included in the Russian molecular genetic test systems. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 3, pp. 69–77 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-69-77>

Для корреспонденции:
Вахрушева Диана Владимировна
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Correspondence:
Diana V. Vakhrusheva
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Введение

Эффективность лечения туберкулеза зависит от своевременности и точности определения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Решающее значение для клинической практики имеет тестирование устойчивости МБТ к рифампицину, так как эта информация является ключевой для назначения схемы химиотерапии туберкулеза. Рифампицин используют в качестве одного из основных препаратов при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза [1]. Устойчивость к рифампицину является маркером туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), поскольку на сегодняшний день большинство микобактерий, устойчивых к рифампицину, также устойчивы и к изониазиду [24].

В рутинной лабораторной практике встречаются случаи расхождения результатов фенотипического и молекулярно-генетического тестирования чувствительности МБТ к рифампицину (RIF). Это может быть обусловлено наличием у возбудителя мутаций, не детектируемых используемыми молекулярно-генетическими тест-системами, или «ускользанием» устойчивых изолятов, содержащих мутации, которые принято называть пограничными или «спорными» при фенотипическом тестировании с применением стандартных критических концентраций препарата. Спорные мутации зачастую не вызывают высокого уровня фенотипической устойчивости, и их значимость до сих пор является предметом дискуссий [25]. В связи с этим в 2022 г. эксперты ВОЗ сформулировали правило о том, что любые мутации, за исключением синонимичных мутаций в области, определяющей устойчивость к рифампицину и *rrpB* I491F, следует рассматривать как придающие устойчивость к рифампицину (даже если они никогда ранее не были описаны) [18], а референтным методом для определения устойчивости к рифампицину следует считать секвенирование всего гена *rrpB* [28].

Устойчивость МБТ к RIF в большинстве случаев обусловлена наличием точечных мутаций в области из 81 пары нуклеотидов гена *rrpB*, называемой RIF-resistance-determining region (RRDR). Наиболее полный перечень их опубликован в «Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance» [27], однако в нем представлены не все мутации, встречающиеся в клинической практике. Это связано с тем, что спектр мутаций регион-специфичен и может отличаться у МБТ, выделенных от пациентов из разных стран.

Изучение спектра мутаций, а также случаев расхождения результатов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) фенотипическими и молекулярно-генетическими методами крайне важно, так как потенциально может нести информацию о новых вариантах изменчивости МБТ.

Кроме того, как нами было показано ранее, необходимо с осторожностью относиться к результатам об отсутствии мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину у МБТ, имеющих мутации устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП), особенно если не доступны данные фенотипического ТЛЧ вследствие отсутствия культуры микобактерий из данного образца [2].

Цель исследования

Изучить генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину путем секвенирования RRDR гена *rrpB*.

Материалы и методы

С февраля 2016 г. по декабрь 2021 г. для этиологической диагностики туберкулеза из стационара Уральского НИИ фтизиопульмонологии - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в отделение микробиологии и ПЦР, диагностики были направлены различные виды клинического материала, полученного от пациентов: респираторный (мокрота, жидкость БАЛ), резекционный (ткань легкого и костная ткань) и др. Каждый образец после процедуры пробоподготовки делили на порции для молекулярно-генетического и бактериологического исследований.

Бактериологические и молекулярно-генетические методы

Выделение ДНК, ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) и исследование на наличие генетических маркеров *M. tuberculosis complex* проводили с помощью набора «Амплитуб-РВ» (Синтол, Россия) согласно инструкции производителя. При выявлении ДНК *M. tuberculosis* в клиническом образце в количестве более чем 1×10^3 КОЕ/мл, образец дополнительно исследовали методом гибридизации на биологических чипах с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ» (БИОЧИП-ИМБ, Россия) согласно инструкции производителя. Этот метод позволяет определить принадлежность изолятов *M. tuberculosis* к одному из эндемичных для Российской Федерации генотипов (Beijing, BeijingB0/W148, LAM, Haarlem, Ural) и выявить 116 мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к различным противотуберкулезным препаратам в генах *rrpB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis* и *embB*. Анализ основан на амплификации 17 фрагментов генома с последующей гибридизацией на микрочипе [29]. Выделенную ДНК *M. tuberculosis complex* хранили при -20°C для возможности последующего реанализа.

При наличии роста культуры фенотипическую чувствительность изолятов МБТ к RIF определяли методом абсолютных концентраций (критическая

Таблица 1. Перечень праймеров для секвенирования RRDR гена *rpoB*

Table 1. List of primers for sequencing the RRDR *rpoB* gene

Название	Последовательность 5' - 3'	Длина праймера, п.н.	Положение в геноме	Положение в гене <i>rpoB</i>
<i>rpoB</i> -305-F	CAGACGTTGATCAACATCCG	20	761031-761050	1225-1244
<i>rpoB</i> -305-R	TACGGCGTTTCGATGAAC	18	761318-761335	1512-1529
<i>rpoB</i> -459-F	GCTGATCCAAAACCAGATCC	20	760937-760956	1131-1150
<i>rpoB</i> -459-R	TCCTCGTCGGCGGTCAGGTA	20	761376-761395	1570-1589

концентрация – 40 мг/л) на среде Левенштейна-Йенсена, а также в системе ВАСТЕС MGIT 960 (критическая концентрация 1 мг/л) [3].

При расхождении результатов тестирования – дикий тип при исследовании ТБ-ТЕСТ и фенотипическая резистентность, дополнительно проводили исследование тест-системой «Амплитуб-МЛУ-РВ» (НПК Синтол).

Секвенирование участка RRDR

Аmplification и дальнейшее секвенирование участка RRDR гена *rpoB* проводили с помощью двух пар праймеров, приведенных в табл. 1. При недостаточном содержании ДНК в образце применяли технологию вложенной амплификации с использованием обеих пар праймеров.

Секвенирование фрагмента RRDR гена *rpoB* проводили на генетическом анализаторе ABI 3500 с использованием протокола производителя (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Биоинформатический анализ

Обработку результатов секвенирования участка гена *rpoB* производили с помощью открытого программного обеспечения Unipro UGENE (вер. 42.0) с использованием инструмента Sanger data analysis [17]. Множественное выравнивание участков гена *rpoB* осуществляли с помощью программы Unipro

UGENE (вер. 42.0) с использованием интерактивного алгоритма выравнивания MUSCLE. В качестве референтной последовательности использовали последовательность гена *rpoB M. tuberculosis H37Rv*. Для картирования мутаций использовали нумерацию по *M. tuberculosis H37Rv*.

Дополнительно провели анализ ста полногеномных последовательностей *M. tuberculosis*, выделенных из диагностического материала пациентов УНИИФ в период 2009–2017 гг. (illumina HiSeq 2500) в рамках предыдущих исследований [22, 23]. Сборку геномов осуществляли с помощью открытого сервиса по обработке биоинформатических данных PATRIC (Bioinformatics Resource Centers). Для сборки использовали пайплайн Unicycler (версия v. 0.4.8) (v. 0.4.8) [27].

Результаты исследования

Всего за период с февраля 2016 г. по декабрь 2021 г. тестирование лекарственной чувствительности обоими методами (фенотипическим и молекулярно-генетическим) было проведено для 651 образца. При сопоставлении результатов тестирования их чувствительности к RIF было обнаружено 8 изолятов, у которых не были выявлены мутации устойчивости к RIF как с использованием тест-системы ТБ-ТЕСТ, так и тест-системы Амплитуб-МЛУ-РВ, но наблюдался рост на среде с препаратом в критической концентрации (табл. 2).

Таблица 2. Перечень праймеров для секвенирования RRDR гена *rpoB*

Table 2. The spectrum of mutations associated with resistance to anti-tuberculosis drugs in 20 MTB samples

№ образца	Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТП					Генотип изолята	Результат ф. ТЛЧ	Результат секвенирования RRDR гена <i>rpoB</i>	
	H (<i>katG/inhA</i>)	RIF (<i>rpoB</i>)	Fq (<i>gyrA/gyrB</i>)	Am (<i>eis/rrs</i>)	Emb (<i>embB</i>)			Мутация в RRDR	Мутация вне RRDR
Группа 1: отсутствие мутаций к RIF, фенотипическая устойчивость									
5655	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	Wt	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
2566	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Asp94Ala, <i>gyrA</i> Ser95Thr	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
6225	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
3758	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Asp94Tyr, <i>gyrA</i> Ser95Thr	<i>eis</i> g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	-

Таблица 2. Окончание

Table 2. Ending

№ образца	Мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТП					Генотип изолята	Результат ф. ТЛЧ	Результат секвенирования RRDR гена <i>rpoB</i>	
	H (<i>katG/inhA</i>)	RIF (<i>rpoB</i>)	Fq (<i>gyrA/gyrB</i>)	Am (<i>eis/rrs</i>)	Emb (<i>embB</i>)			Мутация в RRDR	Мутация вне RRDR
7772	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
2907	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val, <i>gyrA</i> Asp94Gly, Ser95Thr	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1296-1300insTTC	–
3795	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrB</i> Glu540Asp(2)	wt	Met306Val	BeijingB0	R	1289T>C (Leu430Pro)	1272C>G (Phe424Leu)
1241	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	<i>gyrA</i> Ala90Val	eis g10a	wt	BeijingB0	R	1303G>A (Asp435Asn)	1460A>G (Asn487Ser)
Группа 2: отсутствие мутаций к RIF, отсутствие культуры									
919	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	<i>rrs</i> a1401g, eis g10a	wt	BeijingB0	нет роста	1296-1300insTTC	–
5294	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	1224 G>T	–
4390	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	<i>rrs</i> a1401g	wt	BeijingB0	нет роста	1224 G>T	–
5057	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	1224 G>T	–
5290	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	–	–
2195	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
3310	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	Met306Val	Beijing	нет роста	–	–
5322	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
37	<i>katG</i> Ser315Thr(1), <i>inhA</i> c15t	wt	wt	wt	Met306Ile (3)	Haarlem	нет роста	–	–
123	<i>katG</i> Ser315Thr(1)	wt	wt	wt	wt	BeijingB0	нет роста	–	–
4904	wt	wt	<i>gyrA</i> Asp94Gly, <i>gyrA</i> Ser95Thr	wt	wt	Beijing	нет роста	–	–
4930	wt	wt	<i>gyrA</i> Ser91Pro	wt	wt	Beijing	нет роста	–	–

Кроме того, из нашей коллекции образцов ДНК *M. tuberculosis* было выбрано 12 со следующими характеристиками: отсутствие мутаций, ассоциированных с устойчивостью к RIF, при этом наличие мутаций хотя бы к одному другому противотуберкулезному препарату (табл. 2). Обоснование такого выбора приведено нами в предыдущей работе, в которой показано, что наличие устойчивости МБТ к другим ПТП с высокой степенью значимости коррелирует с наличием устойчивости к RIF [2].

Для этих 20 (8+12) образцов мы провели секвенирование методом Сэнгера RRDR гена *rpoB* с целью обнаружения полиморфизмов, не детектируемых тест-системой на основе биочипов. Предполагаемая длина секвенируемого фрагмента составила 459 пар нуклеотидов.

По результатам секвенирования обнаружено шесть вариантов мутаций, пять из которых являются однонуклеотидными заменами (табл. 2). Одна нуклеотидная замена являлась синонимичной (1224 G→T) и была выявлена у 3 образцов. Четыре из обнаруженных однонуклеотидных полиморфизмов, вызывающих изменение кодируемой аминокислоты, были выявлены у 2 образцов (№ 3795 и 1241) – две мутации в RRDR: 1289T→C – замена Leu на Pro в 430 кодоне, 1303G→A – замена Asp на Asn в 435 кодоне; и дополнительно, у этих же изолятов, мутации вне RRDR: 1272C→G – замена Phe на Leu в 424 кодоне, 1460A→G – замена Asn на Ser в 487 кодоне.

Наиболее распространенным вариантом явилась вставка трех нуклеотидов (TTC), кодирующих

аминокислоту фенилаланин в позиции 434 кодона (1296-1300insTTC). Данная мутация обнаружена у 7 образцов.

Для уточнения частоты встречаемости этой мутации нами был проведен анализ последовательности гена *rpoB* у 100 изолятов *M. tuberculosis* кластера BeijingB0/W148 с МЛУ (метод абсолютных концентраций), для которых ранее К. V. Shur et al. было проведено полногеномное секвенирование [23]. Среди этих образцов нам удалось обнаружить еще 3 с мутацией 1296-1300insTTC.

По результатам секвенирования фрагмента гена *rpoB* клинических изолятов МБТ, имеющих фенотипическую резистентность к RIF, в 2 образцах были обнаружены однонуклеотидные замены в RRDR, вызывающие замену аминокислоты. Замена Asp435→Asn не обозначена в каталоге мутаций ВОЗ как достоверно ассоциированная с устойчивостью к RIF и не входит в тест-системы ТБ-ТЕСТ и Амплитуб-МЛУ-РВ. Дополнительно у этого изолята была обнаружена мутация Asn487→Ser, расположенная вне RRDR. Данная мутация описана ранее в литературе как «предположительно, компенсаторная» [6]. Компенсаторные мутации позволяют бактериям повысить свой фитнес даже при наличии мутаций, снижающих его, и адаптироваться к условиям конкуренции, что может снижать уровень их фенотипической резистентности [10, 15, 31].

Выявленная нами при секвенировании мутация Leu430→Pro, которая включена как ассоциированная с устойчивостью к RIF и в каталог ВОЗ, и в перечень мутаций, детектируемых системой ТБ-ТЕСТ, должна была быть обнаружена в процессе тестиро-

вания, однако при исследовании образца наблюдалось отсутствие гибридизации продуктов ПЦР как в ячейке с зондами «дикого типа», так и в ячейке с мутацией. По данным разработчика тест-системы ТБ-ТЕСТ эта ошибка может быть связана с наличием также выявленной нами редкой мутации Phe424→Leu у данного изолята. Эта мутация попадает в область посадки праймера, используемого для амплификации фрагмента RRDR, что препятствует наработке генетического материала для дальнейшего процесса детекции.

У 7 изолятов в RRDR обнаружена мутация 1296-1300insTTC. Все пациенты были жителями Свердловской области, однако очевидных эпидемических связей между ними обнаружено не было, места жительства и работы пациентов располагаются в разных городах или на значительном удалении друг от друга, никто из пациентов не находился в местах лишения свободы. Изоляты с этим вариантом мутации принадлежали к генетической линии BeijingB0/W148, у всех были выявлены мутации устойчивости к изониазиду (*katG* Ser315Thr(1)) и аминокликозидам (*eis* g10a) и у 4 изолятов – к фторхинолонам.

Инсерция 1296-1300insTTC не вызывает сдвига рамки считывания и, по всей видимости, не нарушает функционирование β-субъединицы РНК-полимеразы, кодируемой геном *rpoB*. Ее ассоциация с устойчивостью к RIF указана в каталоге ВОЗ и описана в нескольких статьях (табл. 3). Встречаемость инсерции 1296-1300insTTC в разных выборках составляет от 0,5% до 4,1%. При этом снижения распространенности этой мутации с годами не наблюдается.

Таблица 3. Данные литературы о случаях обнаружения 1296-1300insTTC в ДНК МБТ в разных странах в период с 1994 г. по 2022 г.

Table 3. Literature data on cases of detection of 1296-1300insTTC in MTB DNA in different countries from 1994 to 2022

Страна/регион выделения изолятов выборки	Год	Число изолятов в выборке	Число изолятов с мутацией 1296-1300insTTC	Фенотипическое ТЛЧ	Изоляты с мутацией в выборке	Источник
США	1994	128	2	R	1,60%	[14]
Нью-Йорк	1997	367	2	R	0,50%	[7]
Страны Азии, Канада	1999	90	2	R	2,20%	[12]
Казахстан	2005	92	1	R	1,10%	[11]
Тайвань	2005	162	4	R	2,50%	[13]
Россия	2007	412	2	R	0,40%	[4]
Непал	2012	109	2	R	1,80%	[19]
Судан	2014	49	2	R	4,10%	[9]
Австралия	2014	46	1	R	2,20%	[5]
Польша	2020	105	1	R	0,90%	[21]
Страны Восточной Азии	2020	66	1	R	1,50%	[20]
Россия	2022	651	6*	R	0,92%**	Эта работа

Примечание: * – один изолят с мутацией 1296-1300insTTC в нашей работе был выделен из группы клинических образцов, не входящих в исходную выборку; ** – рассчитанное значение может не соответствовать действительному, так как не все изоляты в выборке были просеквенированы.

Заключение

Во всех выявленных нами случаях вставка 1296-1300insTTC не сопровождалась другими мутациями в исследованном фрагменте, включавшем RRDR. Более того, у 3 изолятов, для которых из полногеномных сборок были получены полные последовательности гена *rpoB*, не было обнаружено никаких дополнительных мутаций во всем гене при наличии 1296-1300insTTC. Это наблюдение, а также тот факт, что все зафиксированные ранее в работах случаи обнаружения мутации 1296-1300insTTC были связаны с фенотипической устойчивостью МБТ, позволяют предполагать, что данная мутация вызывает высокий уровень устойчивости к рифампицину.

Это предположение подтверждается результатами, приведенными в работе N. Nakata et al. 2012 года [16]. Авторами были сконструированы рекомбинантные штаммы *Mycobacterium smegmatis*, несущие ген *rpoB M. tuberculosis* с мутацией 514insTTC (номенклатура E. coli, то же, что для микобактерий-1296-1300insTTC). В ходе проведения фенотипического ТЛЧ к RIF рекомбинантные бактерии со вставкой 514insTTC показали наиболее высокий уровень резистентности к препарату – МИК >32 мг/л. Также включение в тест-систему мутации 1296-1300insTTC было предусмотрено в работе 2018 года, где авторы оценивали новую систему выявления детерминант устойчивости МБТ к рифампицину и изониазиду – FluoroType MTBDR (FluoroType) [8].

Согласно современным рекомендациям ВОЗ любая мутация в области RRDR гена *rpoB* должна считаться ассоциированной с резистентностью к RIF [18]. Мы обнаружили два варианта мутаций в этом регионе, которые не детектируются тест-системами ТБ-ТЕСТ и Амблитуб МЛУ-РВ: Asp435→Asn и 1296-1300insTTC, а также мутацию в зоне посадки праймера для ПЦР.

Вставка фенилаланина в 434 кодоне гена *rpoB* была выявлена у 7 из 20 просеквенированных изолятов. Данные литературы показывают, что эта мутация встречается у МБТ по всему миру. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости, мутация 1296-1300insTTC доказано ассоциирована с фенотипической устойчивостью МБТ к RIF, что является основанием для рассмотрения вопроса о включении ее в отечественные молекулярно-генетические тест-системы.

Длительная история применения препарата, а также существование многочисленных технологий тестирования лекарственной чувствительности МБТ к рифампицину не должны являться причиной прекращения поиска детерминант устойчивости к этому препарату. Широкое привлечение технологий секвенирования позволит усовершенствовать имеющиеся молекулярно-генетические тест-системы на основе ПЦР.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации: «Туберкулез у взрослых» 2022. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16>
2. Умпелева Т. В., Мазурина Е. А., Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И. Сравнение различных методов определения лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Туберкулёз и болезни лёгких – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 41–48. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>
3. Черноусова Л. Н., Севастьянова Е. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Попов С. А., Журавлев В. Ю., Пузанов В. А., Марьяндышев А. О., Вахрушева Д. В., Кравченко М. А., Сафонова С. Г., Васильева И. А., Эргешов А. Э. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза: Москва, 2014.
4. Afanashev M. V., Ikryannikova L. N., Ilyina E. N., Sidorenko S. V., Kuzmin A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Y., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation // Journal of Antimicrobial Chemotherapy – 2007. – Vol. 59, № 6. – P. 1057–1064. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKM086>
5. Chen X., Wang B., Yang W., Kong F., Li, C., Sun Z., Jelfs P., Gilbert G. L. Rolling circle amplification for direct detection of *rpoB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from clinical specimens // Journal of Clinical Microbiology – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 1540–1548. <https://doi.org/10.1128/JCM.00065-14/ASSET/60AB97CA-328F-42FF-8CAD-107232BFD66F/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999093342002B.JPG>

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2022, All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, <http://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16>
2. Umpeleva T. V., Mazurina E. A., Vakhrusheva D. V., Eremeeva N. I. Comparison of different methods for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 1, pp. 41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-41-48>
3. Chernousova L. N., Sevastianova E. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Popov S. A., Zhuravlev V. Yu., Puzanov V. A., Maryandyshv A. O., Vakhrusheva D. V., Kravchenko M. A., Safonova S. G., Vasilyeva I. A., Ergeshov A. E. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014.
4. Afanasiev M. V., Ikryannikova L. N., Ilyina E. N., Sidorenko S. V., Kuzmin A. V., Larionova E. E., Smirnova T. G., Chernousova L. N., Kamaev E. Y., Skorniakov S. N., Kinsht V. N., Cherednichenko A. G., Govorun V. M. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Russian Federation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, vol. 59, no. 6, pp. 1057–1064. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKM086>
5. Chen X., Wang B., Yang W., Kong F., Li, C., Sun Z., Jelfs P., Gilbert G. L. Rolling circle amplification for direct detection of *rpoB* gene mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1540–1548. <https://doi.org/10.1128/JCM.00065-14/ASSET/60AB97CA-328F-42FF-8CAD-107232BFD66F/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999093342002B.JPG>

6. Cohen K. A., Abeel T., Manson McGuire A., Desjardins C. A., Munsamy V., Shea T. P., Walker B. J., Bantubani N., Almeida D. V., Alvarado L., Chapman S. B., Mvelase N. R., Duffy E. Y., Fitzgerald M. G., Govender P., Gujja S., Hamilton S., Howarth C., Larimer J. D., Maharaj K., Pearson M. D., Priest M. E., Zeng Q., Padayatchi N., Grosset J., Young S. K., Wortman J., Mlisana K. P., O'Donnell M. R., Birren B. W., Bishai W. R., Pym A. S., Earl A. M. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of Mycobacterium tuberculosis Isolates from KwaZulu-Natal // *PLOS Medicine* – 2015. – Vol. 12, № 9. e1001880. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001880>
7. Cooksey R. C., Morlock G. P., Glickman S., Crawford J. T. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from New York City // *Journal of Clinical Microbiology* – 1997. – Vol. 35, № 5. – P. 1281–1283. <https://doi.org/10.1128/JCM.35.5.1281-1283.1997>
8. De Vos M., Derendinger B., Dolby T., Simpson J., Van Helden P. D., Rice J. E., Wangh L. J., Theron G., Warren R. M. Diagnostic accuracy and utility of FluoroType MTBDR, a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56, № 9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00531-18/ASSET/E0F4816D-6FBF-47AD-8B3C-2E9165D27814/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999060890002.JPEG>
9. Elbir H., Ibrahim N. Y. Frequency of mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Sudan // *Journal of Infection in Developing Countries*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 796–798. <https://doi.org/10.3855/JIDC.4496>
10. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2009. – Vol. 15. – P. 66–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02685.x>
11. Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., Venera B., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients in Kazakhstan // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 1161–1167.
12. Hirano K., Abe C., Takahashi M. Mutations in the rpoB gene of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated mostly in Asian countries and their rapid detection by line probe assay // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1999. Vol. 37, № 8. – P. 2663–2666.
13. Jou R., Chen H. Y., Chiang C. Y., Yu M. C., Su I. J. Genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates and identification of 11 novel rpoB alleles in Taiwan // *Journal of clinical microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 1390–1394.
14. Kapur V., Li L. L., Iordanescu S., Hamrick M. R., Wanger A., Kreiswirth B. N., Musser J. M. Characterization by automated DNA sequencing of mutations in the gene (rpoB) encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from New York City and Texas // *Journal of clinical microbiology*. – 1994. – Vol. 32, № 4. – P. 1095–1098.
15. Li Q. J., Jiao W. W., Yin Q. Q., Xu F., Li J. Q., Sun L., Xiao J., Li Y. J., Mokrousov I., Huang H. R., Shen A. D. Compensatory mutations of rifampin resistance are associated with transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains in China // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Vol. 60, № 5. – P. 2807–2812.
16. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation Analysis of Mycobacterial rpoB Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant Mycobacterium smegmatis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 2008–2013.
17. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., Varlamov A., Vaskin Y., Efremov I., German Grehov O. G., Kandrov D., Rasputin K., Syabro M., Tleukenov T. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 8. – P. 1166–1167.
18. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex. World Health Organization, 2022. <http://apps.who.int/bookorders>.
19. Poudel A., Nakajima C., Fukushima Y., Suzuki H., Pandey B. D., Maharjan B., Suzuki Y. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Nepal // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 2831–2836.
20. Qian L., Abe C., Lin T. P., Yu M. C., Cho S. N., Wang S., Douglas J. T. RpoB genotypes of Mycobacterium tuberculosis Beijing family isolates from East Asian countries // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, № 3. – P. 1091–1094. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.1091-1094.2002>
21. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Poland // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, № 6. – P. 2425–2431. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2425-2431.2004>
6. Cohen K. A., Abeel T., Manson McGuire A., Desjardins C. A., Munsamy V., Shea T. P., Walker B. J., Bantubani N., Almeida D. V., Alvarado L., Chapman S. B., Mvelase N. R., Duffy E. Y., Fitzgerald M. G., Govender P., Gujja S., Hamilton S., Howarth C., Larimer J. D., Maharaj K., Pearson M. D., Priest M. E., Zeng Q., Padayatchi N., Grosset J., Young S. K., Wortman J., Mlisana K. P., O'Donnell M. R., Birren B. W., Bishai W. R., Pym A. S., Earl A. M. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of Mycobacterium tuberculosis Isolates from KwaZulu-Natal. *PLOS Medicine*, 2015, vol. 12, no. 9. e1001880. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1001880>
7. Cooksey R. C., Morlock G. P., Glickman S., Crawford J. T. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from New York City. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997, vol. 35, no. 5, pp. 1281–1283. <https://doi.org/10.1128/JCM.35.5.1281-1283.1997>
8. De Vos M., Derendinger B., Dolby T., Simpson J., Van Helden P. D., Rice J. E., Wangh L. J., Theron G., Warren R. M. Diagnostic accuracy and utility of FluoroType MTBDR, a new molecular assay for multidrug-resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, vol. 56, no. 9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00531-18/ASSET/E0F4816D-6FBF-47AD-8B3C-2E9165D27814/ASSETS/GRAPHIC/ZJM999060890002.JPEG>
9. Elbir H., Ibrahim N.Y. Frequency of mutations in the rpoB gene of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Sudan. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2014, vol. 8, no. 6, pp. 796–798. <https://doi.org/10.3855/JIDC.4496>
10. Gagneux S. Fitness cost of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009, vol. 15, pp. 66–68. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02685.x>
11. Hillemann D., Kubica T., Agzamova R., Venera B., Rüsç-Gerdes S., Niemann S. Rifampicin and isoniazid resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis strains isolated from patients in Kazakhstan. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, vol. 9, no. 10, pp. 1161–1167.
12. Hirano K., Abe C., Takahashi M. Mutations in the rpoB gene of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated mostly in Asian countries and their rapid detection by line probe assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, vol. 37, no. 8, pp. 2663–2666.
13. Jou R., Chen H. Y., Chiang C. Y., Yu M. C., Su I. J. Genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates and identification of 11 novel rpoB alleles in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, vol. 43, no. 3, pp. 1390–1394.
14. Kapur V., Li L. L., Iordanescu S., Hamrick M. R., Wanger A., Kreiswirth B. N., Musser J. M. Characterization by automated DNA sequencing of mutations in the gene (rpoB) encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from New York City and Texas. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994, vol. 32, no. 4, pp. 1095–1098.
15. Li Q. J., Jiao W. W., Yin Q. Q., Xu F., Li J. Q., Sun L., Xiao J., Li Y. J., Mokrousov I., Huang H. R., Shen A. D. Compensatory mutations of rifampin resistance are associated with transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains in China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 2807–2812.
16. Nakata N., Kai M., Makino M. Mutation Analysis of Mycobacterial rpoB Genes and Rifampin Resistance Using Recombinant Mycobacterium smegmatis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 4, pp. 2008–2013.
17. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., Varlamov A., Vaskin Y., Efremov I., German Grehov O.G., Kandrov D., Rasputin K., Syabro M., Tleukenov T. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 8, pp. 1166–1167.
18. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex. World Health Organization, 2022. <http://apps.who.int/bookorders>.
19. Poudel A., Nakajima C., Fukushima Y., Suzuki H., Pandey B. D., Maharjan B., Suzuki Y. Molecular characterization of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolated in Nepal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 2831–2836.
20. Qian L., Abe C., Lin T. P., Yu M. C., Cho S. N., Wang S., Douglas J. T. RpoB genotypes of Mycobacterium tuberculosis Beijing family isolates from East Asian countries. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, vol. 40, no. 3, pp. 1091–1094. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.3.1091-1094.2002>
21. Sajduda A., Brzostek A., Popławska M., Augustynowicz-Kopec E., Zwolska Z., Niemann S., Dziadek J., Hillemann D. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains isolated in Poland. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, vol. 42, no. 6, pp. 2425–2431. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2425-2431.2004>

22. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients // Bulletin of Russian State Medical University. – 2018, № 3. – P. 23–28. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2018.040>
23. Shur K. V., Zakharevich N. V., Akimova N. I., Yunes R. A., Frolova S. G., Maslov D. A., Danilenko V. N. Draft Genome Sequences of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from the Ural Region of Russia That Carry the pks15/1 Gene // Microbiology Resource Announcements. – 2019. – Vol. 8, №49. – P. e01126-19. <https://doi.org/10.1128/MRA.01126-19>
24. Somoskov, A., Parsons L. M., Salfinger, M. (2001). The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis // Respiratory research. – 2001. – Vol. 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/RR54/FIGURES/1>
25. Van Deun A., Decroo T., Aung K. J. M., Hossain M. A., Gumusboga M., De Rijk W. B., Tahseen S., de Jong B. C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 3. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
26. Wick R. R., Judd L. M., Gorrie C. L., Holt K. E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads // PLoS computational biology. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. e1005595. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1005595>
27. World Health Organization Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
28. World Health Organization Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>
29. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V., Zhuravlev V. Y., Gryadunov D. A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2016. – Vol. 71, № 6. – P. 1520–1531.
30. Zur Wiesch P. S., Engelstädter J., Bonhoeffer S. Compensation of fitness costs and reversibility of antibiotic resistance mutations // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 2085–2095. <https://doi.org/10.1128/AAC.01460-09>
22. Shur K. V., Umpeleva T. V., Bekker O. B., Maslov D. A., Zaychikova M. V., Vakhrusheva D. V., Danilenko V. N. Compilation of the Mycobacterium tuberculosis Beijing-b0 lineage sample and identifying predictors of immune dysfunction in source patients. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2018, no. 3, pp. 23–28. <https://doi.org/10.24075/BRSMU.2018.040>
23. Shur K. V., Zakharevich N. V., Akimova N. I., Yunes R. A., Frolova S. G., Maslov D. A., Danilenko V. N. Draft Genome Sequences of Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from the Ural Region of Russia That Carry the pks15/1 Gene. *Microbiology Resource Announcements*, 2019, vol. 8, no. 49, pp. e01126-19. <https://doi.org/10.1128/MRA.01126-19>
24. Somoskov, A., Parsons L. M., Salfinger, M. (2001). The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Respiratory Research*, 2001, vol. 2, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1186/RR54/FIGURES/1>
25. Van Deun A., Decroo T., Aung K. J. M., Hossain M. A., Gumusboga M., De Rijk W. B., Tahseen S., de Jong B. C., Rigouts L. Mycobacterium tuberculosis borderline rpoB mutations: emerging from the unknown. *European Respiratory Journal*, 2021, vol. 58, no. 3. <https://doi.org/10.1183/13993003.00783-2021>
26. Wick R. R., Judd L. M., Gorrie C. L., Holt K. E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Computational Biology*, 2017, vol. 13, no. 6, pp. e1005595. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PCBI.1005595>
27. World Health Organization Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>
28. World Health Organization Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis, 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514842>
29. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V., Zhuravlev V. Y., Gryadunov D. A. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016, vol. 71, no. 6, pp. 1520–1531.
30. Zur Wiesch P. S., Engelstädter J., Bonhoeffer S. Compensation of fitness costs and reversibility of antibiotic resistance mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 2085–2095. <https://doi.org/10.1128/AAC.01460-09>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
620039, Россия, Свердловская область,
г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50
Тел.: +7 (343) 333-44-33

Мазурина Елена Александровна

Младший научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: l.mazurina2011@ya.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

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

Гончар Анжелика Сергеевна

Младший научный сотрудник научно-исследовательского
отдела микробиологии и доклинических исследований
E-mail: lika.gonchar@bk.ru

Лавренчук Леонид Сергеевич

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch
of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, 620039
Phone: +7 (343) 333-44-33

Elena A. Mazurina

Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: l.mazurina2011@ya.ru

Tatiana V. Umpeleva

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

Anzhelika S. Gonchar

Junior Researcher of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies
Email: lika.gonchar@bk.ru

Leonid S. Lavrenchuk

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

Вахрушева Диана Владимировна

*Заведующая научно-исследовательским отделом
микробиологии и доклинических исследований*
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru
Тел.: +7 (343) 333-44-59

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

Васильева Ирина Анатольевна

*Д. м. н., профессор, директор,
заведующая кафедрой фтизиатрии*
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Diana V. Vakhrusheva

*Head of Research Department
of Microbiology and Preclinical Studies*
Email: vakhrusheva@urniif.ru
Phone: +7 (343) 333-44-59

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

Irina A. Vasilyeva

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Director,
Head of Phthisiology Department, Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health*
Email: vasil39@list.ru
ORCID: 0000-0002-0637-7955

Поступила 12.02.2023

Submitted as of 12.02.2023