

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *katG*, *inhA*, *rpoB*, КОДИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К ИЗОНИАЗИДУ И РИФАМПИЦИНУ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Т. Ю. САЛИНА¹, С. А. ЧУРКИН², Т. И. МОРОЗОВА¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург

У 51 больного туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (группа 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ЗАО «Синтол», Москва) в образцах мокроты проведено изучение спектра и распространенности мутаций в генах *katG*, *inhA* и *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость (ЛУ) к изониазиду (H) и рифампицину (R). Группу контроля составили 70 больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции (группа 2). Существенных различий по числу и спектру мутаций в генах, кодирующих ЛУ к H и R, в обеих группах не установлено. Однако в группе 1 среди клинических изолятов с множественной лекарственной устойчивостью установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315-> Thr1) по сравнению с группой 2, в которой чаще зарегистрированы комбинированные мутации *rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315->Thr1 + *inhA* 15, где мутации в гене *rpoB* сочетаются с мутациями одновременно в двух генах, кодирующих ЛУ к H (*katG* + *inhA*).

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, мутации в генах.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS AND SPECTRUM OF MUTATIONS IN *katG*, *inhA*, *rpoB* GENES CODING DRUG RESISTANCE TO ISONIAZID AND RIFAMPICIN IN THOSE SUFFERING FROM TB/HIV CO-INFECTION

T. YU. SALINA¹, S. A. CHURKIN², T. I. MOROZOVA¹

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg, Russia

51 patients suffering from pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection (Group 1) had PCR testing in real time (ZAO Sintol, Moscow) of sputum samples in order to study the spectrum and prevalence of mutations in *katG*, *inhA*, *rpoB* genes coding drug resistance (DR) to isoniazid (H) and rifampicin (R). The control group included 70 HIV negative tuberculosis patients (Group 2). No significant differences in the number and spectrum of mutations in genes coding DR to H and R were found between two groups. However in Group 1 among clinical isolates with multiple drug resistance the confident prevalence of combination of mutations (*rpoB* Ser531- > Leu + *katG* Ser315- > Thr1) was found compared to Group 2 where the combined mutations of *rpoB* Ser531 > Leu + *katG* Ser315- > Thr1 + *inhA* 15 were registered more often where mutations in *rpoB* gene were combined with mutations simultaneously in two genes coding DR to H (*katG* + *inhA*).

Key words: tuberculosis, HIV infection, multiple drug resistance, mutations in genes.

Продолжающееся во всем мире распространение возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в эпоху инфицирования вирусом иммунодефицита (ВИЧ) создает серьезные проблемы в борьбе с этими социально значимыми заболеваниями [4, 15]. ВИЧ-инфекция, нарушая Т-клеточный иммунитет, увеличивает риск перехода инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) в активный туберкулез, повышает вероятность эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции туберкулеза [1, 15]. Туберкулез может способствовать ускорению репликации ВИЧ. Сочетание туберкулеза с МЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекции – очень опасная сочетанная патология, при которой туберкулез становится одной из главных причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией [7, 8].

В настоящее время доказано, что лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ связана с хромосомны-

ми мутациями в независимых генах [11, 13-15], происходящими, как правило, под воздействием неадекватной терапии и монотерапии [6, 13, 15]. Устойчивость к изониазиду (H) обусловлена мутациями в нескольких генах: *katG*, *inhA*, *ahpC* [10, 11, 13, 15], к рифампицину (R) в большинстве случаев мутациями в гене *rpoB* [12]. Мутации в генах *katG* и *inhA* являются основными и наиболее распространенными в формировании ЛУ к H, в гене *ahpC* встречаются редко и носят компенсаторный характер в ответ на потерю МБТ каталазной активности [15]. Изучение новых молекулярно-генетических особенностей формирования ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции может оказаться полезным для разработки индивидуального комплекса мероприятий по предотвращению распространения МЛУ МБТ в условиях глубокого иммунодефицита.

Цель работы: изучить спектр и распространенность мутаций в генах *katG*, *inhA* и *rpoB*, кодирующих ЛУ к H и R в штаммах *M. tuberculosis*, полученных от больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Обследован 51 больной активным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, мужчин – 34 (66,6%), женщин – 17 (33,3%), в возрасте от 18 до 70 лет (группа 1), больные находились на стационарном лечении в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере (ОКПТД) в 2015 г. Из них впервые выявленные больные составили 40 (78,4%) человек, рецидивы – 3 (5,9%), хроники – 8 (15,7%). В большинстве случаев у больных этой группы регистрировалась поздняя стадия ВИЧ: IVБ – у 32 (63%), IVВ – у 17 (33%), III стадия – у 2 (4%) человек. Антиретровирусную терапию получали 20 (39,2%) человек. В качестве контроля обследована группа больных активным туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции – 70 человек (группа 2), сопоставимая по полу, возрасту, давности заболевания. Клиническая характеристика обследованных пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

У всех пациентов проводили выделение ДНК МБТ и определение их лекарственной чувстви-

тельности к H и R, а также изучение спектра генетических мутаций ДНК МБТ в образцах мокроты с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR Real Time). ДНК *M. tuberculosis* выделяли с использованием автоматизированной системы TECAN. PCR Real Time проводили с применением термоциклера 1000 CFX 96 (BIO-RAD, США) и набора реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва). Данная технология основана на использовании оригинальной мультиконкурентной аллель-специфической методики ПЦР в реальном времени и позволяет определить мутации в генах *katG* (в 315 кодоне), *inhA* (в 209 кодоне), в гене *rpoB* (в 531, 526, 516 и 533 кодонах). При обнаружении мутаций в генах *katG*, *inhA* штаммы *M. tuberculosis* относили к устойчивым к H, при наличии мутаций в гене *rpoB* – к устойчивым к R, при отсутствии мутаций в этих генах – к чувствительным к H и R. В случаях обнаружения мутаций хотя бы в одном из генов *katG*, *inhA* и одновременно в гене *rpoB* – к МЛУ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерные программы Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий в двух группах применяли χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical description of the examined patients

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	51	100	70	100
Группа учета				
I А (впервые выявленные)	40	78,4	50	71,4
I Б (рецидивы)	3	5,9	8	11,4
II (хроники)	8	15,7	12	17,2
Клинические формы туберкулеза				
Очаговая	2	3,9	8	11,4
Инфильтративная	16	31,4	29	41,4
Диссеминированная	15	29,4	13	18,6
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	8	15,7	2	2,9
Туберкулемы	0	0	9	12,9
Казеозная пневмония	2	3,9	2	2,9
Генерализованная	8	15,7	1	1,4
Фиброзно-навернозная	0	0	6	8,6
Деструкции				
CV+	27	52,9	54	77,2
CV-	24	47,1	16	22,9
Бактериовыделение				
МБТ+	41	80,4	60	85,7
МБТ-	10	19,6	10	14,3

Результаты исследования

Характеристика выявленной ЛУ в обеих группах представлена в табл. 2. В группе 1 изолированная устойчивость к Н была обнаружена у 2 (3,9%) человек, к R – у 1 (1,9%), МЛУ – у 32 (62,7%). У 16 (31,4%) выявлена лекарственная чувствительность МБТ к Н и R. В группе 2 изолированная устойчивость к Н выявлена у 14 (20%) человек. Штаммов с изолированной устойчивостью к R не было, МЛУ МБТ обнаружена у 39 (55,7%) больных. Чувствительных штаммов было 17 (24,3%). Таким образом, в группе 2 достоверно чаще ($p = 0,0116$), чем в группе 1, встречалась изолированная ЛУ к Н. По уровню МЛУ в обеих группах существенных различий не установлено.

Результаты сравнительного исследования спектра генетических мутаций МБТ к Н (включая МЛУ) у больных групп 1 и 2 представлены в табл. 3. Мутации в генах *katG* и *inhA*, кодирующие ЛУ к Н в группе 1, были выявлены у 34 (66,7%) пациентов, в группе 2 – у 53 (75,7%), $p = 0,2774$. Из числа Н-резистентных штаммов наибольшее число мутаций в обеих группах было

выявлено в гене *katG*, но в группе 1 несколько чаще встречались изолированные мутации в этом гене – 20 (58,8%) против 22 (41,5%) в группе 2, $p = 0,1254$. По данным ранее проведенных исследований [15], Н-устойчивые клинические изоляты МБТ с потерей активности фермента каталазы-пероксидазы, кодируемого геном *katG*, наиболее часто встречаются в штаммах МБТ с высоким уровнем ЛУ (более 5 мкг/мл). Преобладающим видом мутаций в обеих группах была мутация в 315 кодоне Ser->Thr1 (серин->тирозин) – 34 (100%) в группе 1 и 50 (94,3%) в группе 2. По данным литературы [2], мутация Ser315->Thr1 является одной из основных причин устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к Н и изучение ее распространения является наиболее важным, так как штаммы с этой мутацией сохраняют полную вирулентность, сопряжены с высоким уровнем ЛУ к Н [11] и наиболее часто встречаются среди изолятов МЛУ. Полученные нами данные о распространенности этого вида мутации в целом не отличаются от других регионов. Так, в Кемеровской и Новосибирской областях частота встречаемости мутации Ser315->Thr

Таблица 2. Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину, выявленная методом PCR Real Time у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными туберкулезом

Table 2. Drug resistance to isoniazid and rifampicin detected by PCR Real Time in TB/HIV co-infection patients compared to those suffering from tuberculosis only

Виды лекарственной устойчивости	Группа 1 (n = 51) абс. (%)	Группа 2 (n = 70) абс. (%)	p
Изолированная устойчивость к Н	2 (3,9)	14 (20)	0,0116
Изолированная устойчивость к R	1 (1,9)	0	–
МЛУ	32 (62,7)	39 (55,7)	0,1580
Чувствительные образцы	16 (31,4)	17 (24,3)	0,3932

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость (устойчивость одновременно к Н и R).

Таблица 3. Сравнительные результаты спектра генетических мутаций к изониазиду у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 3. Comparative results of spectrum of genetic mutations to isoniazid in those with TB/HIV co-infection and those suffering from tuberculosis only

Гены, кодирующие ЛУ к Н	Группа 1 абс. %		Группа 2 абс. %		p
1. katG	20	58,8	22	40,5	0,1254
Ser315	0	0	1	1,4	–
Ser315- > Thr1	20	58,8	20	37,7	0,0586
Ser315- > Asn	0	0	1	1,4	–
2. katG + inhA	14	41,2	30	56,6	0,1489
Ser315- > Thr1 + inhA-A8	1	2,9	0	0	0
Ser315- > Thr1 + inhA-T15	13	38,2	30	56,6	0,0874
3. inhA	0	0	1	1,9	–
Всего:	34	100	53	100	

Примечание: жирным выделены цифры, суммируемые в строке «Всего».

гена *katG* среди больных туберкулезом составила 92 и 94% соответственно [2]. У пациентов группы 2 с наличием туберкулеза без ВИЧ-инфекции преобладали мутации одновременно в 2 генах *katG* + *inhA* – у 30 (56,6%) человек против 14 (41,2%) пациентов группы 1, $p = 0,1489$, однако различия не достигают достоверных величин. Потеря активности фермента каталазы-пероксидазы (мутации в гене *katG*) в сочетании с мутациями гена *inhA*, являющегося основной мишенью ингибирования Н [15], имеет кумулятивный эффект при формировании устойчивости к Н [13]. Изолированные мутации в гене *inhA* выявлены только у 1 (2%) пациента группы 2. Мутации только на уровне *inhA* или его участка промотора, как правило, ассоциируются с низкой устойчивостью МБТ (0,2-1,0 мкг/мл) [15].

Мутации в гене *rpoB* (включая МЛУ) были обнаружены у 33 (64,7%) человек группы 1 и у 39 (55,7%) пациентов группы 2, $p = 0,3208$. Данные представлены в табл. 4. Среди проанализированных R-резистентных штаммов *M. tuberculosis* в группе 1 выявлено 2 вида мутаций (Ser531->Leu и His526->Asp), в группе 2 – 3 вида мутаций (Ser531->Leu, His526->Leu, Leu533->Pro). Доминирующим видом мутации в обеих группах была мутация Ser531->Leu (97,0 и 94,9% соответственно). Данный вид мутации является наиболее неблагоприятным, так как по результатам ряда исследователей [5] мутация Ser531->Leu обуславливает устойчивость к R высокого уровня (> 50 мкг/мл),

не нарушает жизнеспособность МБТ и чаще всего связана с наиболее опасным генотипом МБТ семейства Beijing.

Результаты сравнения спектра генетических мутаций ДНК *M. tuberculosis* в образцах мокроты пациентов обеих групп, у которых выявлены МЛУ МБТ представлены в табл. 5. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди клинических изолятов с выявленной МЛУ установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315->Thr1) – 53,1% против 28,2% у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом, $p = 0,0354$. В то же время у пациентов с изолированным туберкулезом достоверно чаще регистрируются комбинированные мутации *rpoB* Ser531>Leu + *katG* Ser 315->Thr1 + *inhA* 15, где мутации в гене *rpoB* сочетаются с мутациями одновременно в двух генах, кодирующих ЛУ к Н (*katG* + *inhA*). Эти данные позволяют предположить, что в условиях глубокого иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, мутации даже в одном гене *katG* в сочетании с мутациями в *rpoB* гене обуславливают формирование МЛУ высокого уровня.

Выводы

- У больных с преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией не зарегистрировано существенных различий по числу штаммов *M. tuberculosis*, имеющих

Таблица 4. Распространенность наиболее частых видов мутаций в гене *rpoB* у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 4. Prevalence of the most frequent types of mutations in *rpoB* gene in TB/HIV co-infection patients and those suffering from tuberculosis only

Мутации в гене <i>rpoB</i> , кодирующих ЛУ к R	Группа 1 абс.(%)	Группа 2 абс.(%)	<i>p</i>
Ser531- > Leu	32 (97)	37 (94,9)	0,4216
His526- > Leu	0	1	–
His526- > Asp	1	0	–
Leu533- > Pro	0	1	–
Всего:	33 (100)	39 (100)	

Таблица 5. Спектр генетических мутаций у пациентов с МЛУ с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 5. Spectrum of genetic mutations in MDR TB patients with concurrent HIV and those suffering from tuberculosis only

Мутации в генах, кодирующие ЛУ к Н и R (одновременно)	Группа 1 абс. (%)	Группа 2 абс. (%)	<i>p</i>
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1+ <i>inhA</i> 15	13 (40,6)	26 (66,6)	0,0317
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1	17 (53,1)	11 (28,2)	0,0354
<i>rpoB</i> His526 > Leu+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1	0	1 (2,6)	–
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1+ <i>inhA</i> 8	1 (3,1)	0	–
<i>rpoB</i> His526 > Asp+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1	1 (3,1)	0	
<i>rpoB</i> Leu533- > Pro+ <i>katG</i> Ser315- > Thr1	0	1 (2,6)	
Всего:	32 (100)	39 (100)	

мутации в генах, кодирующих ЛУ к Н, по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (66,7 и 75,7% соответственно, $p = 0,2774$).

2. Изолированная устойчивость к Н без МЛУ наблюдалась чаще у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом – 20% против 3,9% пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, $p = 0,0116$.

3. Преобладающим видом мутаций в обеих группах была мутация Ser315->Thr1 гена *katG* – 100% в группе 1 и 94% в группе 2.

4. Мутации в гене *rpoB*, кодирующие ЛУ к рифампицину, были выявлены у 33 (64,7%) больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и у 37 (55,7%) больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, преобладающим видом мутации в обеих группах была мутация Ser531->Leu (97,0 и 94,9% соответственно).

5. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди клинических изолятов МБТ с выявленной МЛУ установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531>Leu + *katG* Ser315->Thr1) – 53,1% против 28,2% у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом, $p = 0,0354$.

6. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции в исследуемой выборке преобладали комбинированные мутации *rpoB* Ser531>Leu + *katG* Ser315->Thr1 + *inhA* 15 с наличием мутаций к Н одновременно в 2 генах (*katG* + *inhA*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И. Ю., Демикова О. В., Кравченко А. В. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 57-61.
2. Воронина Е. Н., Вихрова М. А., Храпов Е. А. и др. Мутация Ser315->Thr1 гена *katG* – основная причина устойчивости к изониазиду у изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, распространенных в Новосибирской и Кемеровских областях // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2004. – № 3. – С. 8-11.
3. Коровкин В. С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 8-13.
4. Маркелов Ю. М. Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 51-56.
5. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю. Н. Левашова, Ю. М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ – Спб., 2008. – 544 с.
6. Степаншин Ю. Г., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 4. – С. 39-43.
7. Фролова О. П., Полесский В. А., Казенный А. Б. Совершенствование порядка оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Здравоохранение РФ. – 2013. – № 3. – С. 17-21.
8. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-12.
9. Hazbon M. N., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M. et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 2640-2649.

10. Pym A. S., Domenech P., Honore N. et al. Regulation of catalase-peroxidase (*katG*) expression, isoniazid sensitivity and virulence by *furA* of *Mycobacterium tuberculosis* // Molecular Microbiology. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 879-889.
11. Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M. et al. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/oxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem J. – 1999. – Vol. 338. – P. 753-760.
12. Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 647-650.
13. Wilson T. M., de Lisle G. W., Collins D. M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis* // Molecular Microbiology. – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 1009-1015.
14. Wu X., Zhang J., Zhang Y. et al. Molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // Clin. Med. J. – 1999. – Vol. 112, № 6. – P. 524-528.
15. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1320-1330.

REFERENCES

1. Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Problems of diagnostics and treatment of pulmonary disseminated tuberculosis in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2010, no. 8, pp. 57-61. (In Russ.)
2. Voronina E.N., Vikhrova M.A., Khrapov E.A. et al. Ser315->Thr1 mutation in *katG* gene is the main cause of resistance to isoniazid in isolates of *Mycobacterium tuberculosis* prevalent in Novosibirsk and Kemerovo Regions. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2004, no. 3, pp. 8-11. (In Russ.)
3. Korovkin V.S. Molecular basics of drug resistance in tuberculous mycobacteria. *Med. Novosti*. 2003, no. 9, pp. 8-13. (In Russ.)
4. Markelov Yu.M. Specifics of multiple drug resistant tuberculosis and priority actions to limit its transmission in Karelia. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 51-56. (In Russ.)
5. *Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu*. [Manual on pulmonary and extrapulmonary tuberculosis]. Ed. by Yu.N. Levashov, Yu.M. Repin, St. Petersburg, ELBI-Spb. Publ., 2008, 544 p.
6. Stepanshin Yu.G., Stepanshina V.N., Shemyakin I.G. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 1999, no. 4, pp. 39-43. (In Russ.)
7. Frolova O.P., Poleskiy V.A., Kazenny A.B. Improvement of the procedure of anti-tuberculosis care provision to HIV patients in the Russian Federation. *Zdravookhraneniye RF*, 2013, no. 3, pp. 17-21. (In Russ.)
8. Frolova O.P., Poleskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 10, pp. 9-12. (In Russ.)
9. Hazbon M.N., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M. et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, pp. 2640-2649.
10. Pym A. S., Domenech P., Honore N. et al. Regulation of catalase-peroxidase (*katG*) expression, isoniazid sensitivity and virulence by *furA* of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology*, 2001, vol. 40, no. 4, pp. 879-889.
11. Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M. et al. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/oxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem J.*, 1999, vol. 338, pp. 753-760.
12. Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*, 1993, vol. 341, pp. 647-650.
13. Wilson T.M., de Lisle G.W., Collins D.M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Molecular Microbiology*, 1995, vol. 15, no. 6, pp. 1009-1015.
14. Wu X., Zhang J., Zhang Y. et al. Molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Clin. Med. J.*, 1999, vol. 112, no. 6, pp. 524-528.
15. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1320-1330.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии
ФПК и ППС.

Тел.: 8 (452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.

Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

Чуркин Сергей Александрович

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,

кандидат медицинских наук, главный врач.

460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6.

Тел./факс: 8 (3532) 32-74-54, 8 (3532) 32-70-20.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian
Ministry of Health,
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at FPK
and PPS Tuberculosis Control Department.

Phone: +7 (452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of FPK and PPS
Tuberculosis Control Department.

Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

Sergey A. Churkin

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary,

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.

6, Nezhinskoye Rd, Orenburg, 460041

Phone/Fax: +7 (3532) 32-74-54; +7 (3532) 32-70-20.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Submitted on 26.01.2016

Поступила 26.01.2016