

ГЕНЕТИКА  
GENETICS



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-1

УДК 579.258

# Варианты генов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (обзор литературы)

Е.И. Гордеева<sup>1</sup> , П.Н. Филиппов<sup>2</sup> , Н.В. Турсунова<sup>1</sup> , А.В. Салмин<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»,  
ул. Охотская, д. 81А, г. Новосибирск, 630040, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы»,  
Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1, г. Москва, 115580, Российская Федерация

Автор для переписки: Е.И. Гордеева ([mbtnniit20@gmail.com](mailto:mbtnniit20@gmail.com))

## Резюме

**Актуальность:** Распространение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам представляет угрозу для их долгосрочной клинической эффективности. Понимание механизмов формирования лекарственной устойчивости к фторхинолонам, основанное на информации о генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, важно для оптимизации режимов химиотерапии туберкулеза. **Цель исследования:** Изучить имеющиеся в мировой литературе данные о наиболее значимых вариантах генов *M. tuberculosis*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам. **Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели проводился анализ источников отечественной и иностранной литературы по данной проблеме преимущественно за последние 5 лет. Использовались базы данных научных электронных библиотек PubMed, Elibriary. **Результаты:** Устойчивость микобактерий к фторхинолонам связана с мутациями генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих субъединицы GyrA и GyrB ДНК-гиразы, основной мишени действия фторхинолонов. В фторхинолон-связывающем кармане каталитического центра «ДНК-гираза+ДНК» молекула фторхинолона поддерживается участками *gyrA* и *gyrB*, определяющим устойчивость к фторхинолонам (QRDR-A и QRDR-B). Модификация любого из составляющих фрагментов этих участков влияет на уровень устойчивости к ФХ. Молекулы хинолонов небольшого размера (налидиксовая кислота), имеют высокую МИК в отношении *Mtb* и других бактерий, а молекулы ФХ больших размеров (спарфлоксацин, ситафлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) плотно прилегают к фторхинолон-связывающему карману, и их МИК ниже. Модификация структуры ДНК может изменять пространственную структуру самого кармана, что приво-

дит к дестабилизации фторхинолона внутри него. Таким образом, наличие гетерорезистентности возбудителя туберкулеза к фторхинолонам свидетельствует об активном формировании его устойчивости к этой группе препаратов в современных условиях. **Заключение:** Анализ современных исследований показывает зависимость лекарственной устойчивости микобактерий от концентрации фторхинолонов, при этом чаще всего резистентность к низким концентрациям фторхинолонов ассоциирована с заменами в гене *gyrB*, а к высоким – с мутациями в гене *gyrA*. Также установлено и описано, что помимо основных изученных регионов генов *gyrA* и *gyrB*, ассоциированных с фенотипической лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, есть участки, недостаточно изученные на данный момент. Эти участки невозможно диагностировать в условиях клинической работы бактериологических лабораторий противотуберкулёзных учреждений.

**Ключевые слова:** туберкулез; фторхинолоны; лекарственная устойчивость; *Mycobacterium tuberculosis*

**Для цитирования:** Гордеева ЕИ, Филиппов ПН, Турсунова НВ, и др. Варианты генов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (обзор литературы). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3): 324-338. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-1

## *Mycobacterium tuberculosis* gene variants associated with drug resistance to fluoroquinolones (literature review)

Elizaveta I. Gordeeva<sup>1</sup> , Pavel N. Filippov<sup>2</sup> , Natalia V. Tursunova<sup>1</sup> , Alexey V. Salmin<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,

81A Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

<sup>2</sup> Moscow Scientific and Practical Centre for Laboratory Research of the Department of Healthcare of the City of Moscow,

bld. 1, 49 Orekhovy Blvd., Moscow, 115580, Russia

Corresponding author: Elizaveta I. Gordeeva (mbtnniit20@gmail.com)

### Abstract

**Background:** The spread of *M. tuberculosis* drug resistance to fluoroquinolones poses a threat to their long-term clinical efficacy. Understanding the mechanisms of formation of drug resistance to fluoroquinolones, based on information on genes associated with drug resistance of *M. tuberculosis*, is important for optimizing TB chemotherapy regimens. **The aim of the study:** To study the available literature data on the most significant variants of *M. tuberculosis* genes associated with drug resistance to fluoroquinolones. **Materials and methods:** To achieve this goal, the task was to analyze the sources of domestic and foreign literature on this priority issue over the past 5 years. The databases of scientific electronic libraries PubMed, Elibriary were used. **Results:** Mycobacterial resistance to fluoroquinolones is associated with mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes, encoding the GyrA and GyrB subunits of DNA gyrase, the main target of fluoroquinolones. In the fluoroquinolone-binding pocket of the “DNA-gyrase + DNA” catalytic center, the fluoroquinolone molecule is supported by the *gyrA* and *gyrB* regions, which determine resistance to fluoroquinolones (QRDR-A and

QRDR-B). Modification of any of the constituent fragments of these regions affects the level of resistance to fluoroquinolones. Small quinolone molecules (nalidixic acid) have a high MIC against *Mtb* and other bacteria, while larger PC molecules (sparfloxacin, sitafloxacin, gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin) are tightly adjacent to the fluoroquinolone-binding pocket and have a lower MIC. Modification of the DNA structure can change the spatial structure of the pocket itself, which leads to destabilization of the fluoroquinolone inside it. Thus, the presence of heteroresistance of the tuberculosis pathogen to fluoroquinolones indicates the active development of its resistance to this group of drugs in modern conditions. **Conclusion:** Analysis of modern studies shows the dependence of drug resistance of mycobacteria on fluoroquinolone compounds, while most often resistance to a decrease in the concentration of fluoroquinolones is associated with substitutions in the *gyrB* gene, as well as mutations in the *gyrA* gene. It has also been established that in addition to the main studied regions of the *gyrA* and *gyrB* genes associated with phenotypic drug resistance to fluoroquinols, there are regions that have not been sufficiently studied so far. These areas cannot be diagnosed in the clinical work of bacteriological laboratories of anti-tuberculosis institutions.

**Keywords:** tuberculosis; fluoroquinolones; drug resistance; *Mycobacterium tuberculosis*

**For citation:** Gordeeva EI, Filippov PN, Tursunova NV, et al. *Mycobacterium tuberculosis* gene variants associated with drug resistance to fluoroquinolones (literature review). *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(3):324-338. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-1

**Введение.** По последним статистическим данным, в России отмечалось снижение эпидемических показателей заболеваемости туберкулезом в период 2020-2021 гг. Однако, при этом имеет место увеличение показателей лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) к существующим противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1, 2, 3]. Напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу как в России, так и в мире, прежде всего связана с увеличением числа случаев заболевания, вызываемых штаммами *Mtb* с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя [3]. Согласно данным ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, в 2021 г. среди всех заболевших туберкулезом 26 473 (37,7%) пациента имеют штамм с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя [3].

Лечение больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя (ЛУ-ТБ) требует длительного применения ПТП второго ряда, среди которых высокий терапевтический потенциал имеют фторхинолоны (ФХ), пероральные антибактериальные препараты широкого спектра действия. Однако, в последние годы все чаще

встречаются публикации о распространённости штаммов *Mtb* с устойчивостью к ФХ [4, 5, 6]. Кроме того, ФХ используются для лечения бактериальных инфекций дыхательных, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, а также заболеваний, передающихся половым путем, что дополнительно способствует повышению уровня устойчивости к ним у *Mtb*. По мнению ряда авторов, высокий уровень первичной лекарственной устойчивости *Mtb* к ФХ может наблюдаться среди пациентов в тех территориях, где препараты интенсивно применяются в общей терапевтической практике [4, 5, 7]. Во многих странах ФХ до сих пор относятся к безрецептурным препаратам, что неминуемо ведет к их бесконтрольному использованию, а в дальнейшем способствует развитию лекарственно устойчивых (ЛУ) форм заболеваний, в том числе туберкулеза. Распространение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам представляет угрозу для их долгосрочной клинической эффективности. В то же время (по данным ВОЗ) мировой охват тестированием на определение чувствительности к фторхинолонам (ФХ) является низким и составляет около 50% от числа выявленных случаев туберкулеза в мире [4, 6, 8, 9].

**Цель исследования.** Изучить имеющиеся литературные данные о наиболее значимых вариантах генов *M. tuberculosis*, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели проводился анализ источников отечественной и иностранной литературы по данной проблеме преимущественно за последние 5 лет. Использовались базы данных научных электронных библиотек PubMed, Elibriary.

**Результаты и их обсуждение.** ФХ представляют собой синтетические молекулы, содержащие в своем составе кольцевую структуру, включающую в себя 4-оксо-1,4-дигидрохинолин и присоединенную в третьем положении карбоновую кислоту. Предшественниками ФХ были нефторированные хинолоны, первым представителем которых являлась налидиксовая кислота. Налидиксовая кислота и последующие представители этого класса (оксолиниевая кислота, цинокарцин и т.д.) не нашли широкого применения в клинической практике в силу достаточно узкого спектра антимикробного действия. Первые препараты группы фторхинолонов появились в 1962 году после модификации молекулы хинолина путем введения в нее атома фтора. В отечественную фтизиатрическую практику ФХ вошли в начале 2000-х гг. [8, 9].

Фторхинолон второго поколения офлоксацин ранее был эффективен в отношении грамположительных бактерий (особенно *Mtb* и пневмококков) и использовался в схемах лечения туберкулеза, но из-за развития лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя к нему в современные схемы лечения включают его L-изомер (энантиомер) – левофлоксацин [10, 11]. Известно, что ЛУ к офлоксацину может сопровождаться развитием лекарственной устойчивости к ФХ последующих поколений. В настоящее время в клинических рекомендациях для лечения ЛУ-ТБ рекомендованы левофлоксацин (3-е поколение) и моксифлоксацин (4-поколение) [12]. Преимуществом левофлоксацина является способность проникать в макрофаги и меньшее, в сравнении с другими препаратами

данной группы, кардиотоксическое действие, регистрируемое в виде удлинения интервала Q-T [12]. Дополнительным преимуществом группы ФХ 3-го поколения является длительный период полувыведения, что определяет возможность 1–2х кратного приема в сутки [8]. Новое (4-е) поколение фторированных хинолонов, таких как моксифлоксацин, гатифлоксацин и др., обладает значительно большей активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе *Mtb*, относительно предыдущих поколений ФХ [1, 12].

### **Механизмы резистентности *Mtb* к ФХ**

В ходе эволюционного развития *Mtb* выработали механизмы защиты от факторов внешней среды: толстая клеточная стенка, способность переключения между метаболическими путями (формирование метаболического шунта или приобретение генов метаболического пути альтернативного тому, который ингибируется антибиотиком), приводящая к модификации мишени действия антибактериального препарата, активный выброс веществ через мембрану посредством эффлюксных помп, инактивация антибактериальных препаратов и т.д. [13, 14, 15]. Формирование ЛУ к антибактериальным препаратам, в том числе и к ФХ, обусловлено селекцией штаммов, обладающих теми или иными генными мутациями, возникающими в ответ на изменение условий окружающей среды, а именно сочетанного воздействия комплекса антибактериальных препаратов на бактериальную клетку. Резистентность бактерий к ФХ осуществляется по типу хромосомной и связана с мутациями генов, кодирующих бактериальные топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу и топоизомеразу II) [16, 17] и отвечающих за регуляцию экспрессии трансмембранного белка-насоса, осуществляющего активный транспорт фторхинолонов из клетки [18, 19].

Бактериальные топоизомеразы необходимы для регуляции внутриклеточных процессов репликации, транскрипции или рекомбинации ДНК за счет энергии АТФ [19, 20]. ДНК-гираза состоит из двух субъединиц А (*GyrA*) и В (*GyrB*), кодируемых

генами *gyrA* и *gyrB*, соответственно, и образующих каталитически активный гетеротетрамерный центр GyrA2–GyrB2 размером 350 кДа. Субъединица А состоит из N-концевого (*breakage-reunion domain (BRD)*) и C-концевого доменов, а субъединица В включает в себя домен АТФаза и домен *Toprim* (топоизомераза - праймаза) [21]. В процессе каталитической активности фермента участок N-концевого домена субъединицы А связывает G-участок ДНК (место разрыва, «N-концевые ворота»).

*Mbt* обладают только одной ДНК-гиразой, она же и является мишенью действия фторхинолонов. В процессе работы ДНК-гираза связывается с ДНК, и каталитическое ядро образуется субъединицей GyrB, ее доменом *Toprim* и участком субъединицы GyrA. В этом каталитическом ядре статки обеих субъединиц фермента расположены близко друг к другу и образуют фторхинолон-связывающий карман (*quinolone-binding pocket*), к которому присоединяется молекула ФХ. Образовавшийся комплекс «фторхинолон + гириза + молекула бактериальной ДНК» блокирует репликацию ДНК и приводит к гибели клеток *Mtb* [22]. Гидролиз тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы без лигирования приводит к накоплению двухцепочечных разрывов в хромосоме, что, в конечном счете может являться основной причиной гибели микобактерий [23, 24].

Устойчивость ДНК-гиразы к фторхинолонам у *Mtb* является результатом изменения вариаций в геномной последовательности, которая приводит к потере ионов магния, обеспечивающих связывание ФХ с субъединицами фермента. Экспериментально подтверждено, что потеря ионов магния, взаимосвязанных с субъединицей GyrA в 94 и 90 кодонах приводит к развитию резистентности к ФХ [23, 25, 26].

В литературе описано, что у грамотрицательных бактерий, имеющих помимо ДНК-гиразы, также топоизомеразу IV, мутации, приводящие к формированию ЛУ, сначала возникают в гене *gyrA*, в области QRDR ДНК-гиразы, а затем следуют мутации в эквивалентной области гена топоизо-

меразы IV *ParC*. У грамположительных микобактерий такие мутации чаще (в 45-85%) возникают в генах, кодирующих ДНК-гиразу, в участке *gyrA*, определяющем устойчивость к фторхинолонам (*quinolone resistance-determining regions gyrA, QRDR-A*), и реже (около 7%) – в аналогичном участке *gyrB* (*QRDR-B*) [18, 24, 25]. Антимикробная активность моксифлоксацина преимущественно направлена на каталитическую активность ДНК-гиразы, что повышает его эффективности в отношении *Mtb*. Рядом других исследований было установлено, что только 11,5% штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к офлоксацину, имеют мутацию в субъединице *gyrA*, в то время как у 45% штаммов регистрируется мутация в субъединице *gyrB* [17, 25]. Таким образом, за формирование лекарственной устойчивости у *Mbt* отвечают обе субъединицы фермента. Так же необходимо отметить, что мутации в *gyrB* чаще обнаруживали совместно с мутациями в *gyrA* [26].

Замены в QRDR-A *Mtb* чаще встречаются в кодонах 94, 89, 90 и 91 и, реже, в кодонах 88 и 74. Замены QRDR-B больше отмечены в кодонах 500, 538, 539 и 540 (кодона 461, 499, 500 и 501 в новой системе нумерации). При этом замены N538D и E540V ассоциированы с высоким уровнем устойчивости ко всем ФХ, а замена A90V часто ассоциирована с устойчивостью к ципрофлоксацину и офлоксацину при их минимальной ингибирующей концентрации (МИК) более 3 мкг/мл. В то же время, такая замена незначительно влияет на устойчивость к моксифлоксацину при МИК менее 0,5-1,0 мкг/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась у штаммов с заменой в D94A.

Разница МИК моксифлоксацина и ципрофлоксацина может быть объяснена трехмерной моделью каталитического ядра ДНК-гиразы у *Mtb*. В фторхинолон-связывающем кармане фторхинолон поддерживается с одной стороны тремя остатками QRDR-A (G88, D89 и A90), а с другой стороны – пятью остатками QRDR-B (D500, R521, N538, T539 и E540 [D461, R482, N499, T500 и E501]). Было показано, что

модификация любого из этих остатков влияет на уровень устойчивости к ФХ [27, 28]. Эта модель объясняет, почему хинолоны небольшого размера (налидиксовая кислота), имеют высокую МИК в отношении *Mtb* и других бактерий, в то время как ФХ больших размеров (спарфлоксацин, ситафлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) являющиеся ингибиторами ДНК-гиразы, плотно прилегают к фторхинолон-связывающему карману, и их МИК ниже. Так же это свидетельствует о том, что для молекулы ФХ большого размера, например, моксифлоксацина, любая модификация аминокислот, способствующих положению в фторхинолон-связывающем кармане, приводит либо к прямому, либо к косвенному изменению геометрического положения самого кармана, что влияет на изменение его сродства к ДНК-гиразе. Когда боковая цепь модифицированной аминокислоты меньше, карман становится слишком большим, и стабилизация молекулы фторхинолона невозможна. В то же время, когда боковая цепь модифицированной аминокислоты большая, карман становится слишком маленьким и фиксация молекулы фторхинолона, а также становится невозможной [29, 30]. Наиболее распространенные замены происходят в D94 или A90 в *gyrA*. Замена серина на аланин в кодоне 90 *gyrA* адаптирует фторхинолоновый карман под молекулу моксифлоксацина, повышая восприимчивость к нему. Замена на валин, часто наблюдаемая у устойчивых изолятов [29, 30], формирует карман наименьшего размера между боковой цепью и молекулой моксифлоксацина. Тем не менее в литературе не дается объяснение того, почему штаммы, несущие замену A90V, чаще устойчивы к ципрофлоксацину, чем к моксифлоксацину, хотя этот остаток взаимодействует с консервативным участком обоих фторхинолонов [31].

Влияние на пространственную структуру фторхинолонового кармана оказывают аминокислотные замены, локализованные в  $\alpha$ -спирали ДНК, которые взаимодействуют с участками «большой бороздки» ДНК. Поскольку молекула ДНК

образует комплекс с ДНК-гиразой во фторхинолоновом кармане, модификация структуры ДНК также может изменять пространственную структуру самого кармана, что может привести к дестабилизации фторхинолона внутри него. Этот механизм позволяет объяснить, почему замена аминокислоты с меньшей боковой цепью (аланин или глицин) увеличивает устойчивость до того же уровня, что и замены аминокислотами с большими боковыми цепями, например, такими, как гистидин [31, 32].

Мутации в QRDR, ответственные за приобретенную устойчивость к ФХ, накладываются на исходную первичную устойчивость из-за сродства каталитического ядра ДНК-гиразы *M. Tuberculosis* к ФХ. Это связано с заменами аминокислот в кодонах 81 и 90 в QRDR-A и 500 в QRDR-B [26, 27]. Положение 90 в QRDR-A представлено аланином, а положение 500 – аргинином в QRDR-B *Mtb*. Обе аминокислоты необходимы для организации пространственной структуры фторхинолонового кармана и, в последующем, необходимы для связывания молекулы фторхинолона [33, 34].

Повышение восприимчивости к ФХ за счет замены лизина на аргинин в положении 521 объясняется более низкими энергетическими затратами на перемещение аргинина в малой бороздке ДНК [33, 34]. Это означает, что створке будет легче открыться и дестабилизировать молекулу фторхинолона, если остаток представлен аргинином, а не лизином.

В литературе встречается описание некоторых мутаций, роль которых в формировании устойчивости к ФХ исследована недостаточно [35]. Например, замена аминокислоты в кодоне A74S не вызывает развитие лекарственной устойчивости штаммов ко всем ФХ, но в случаях, когда обнаруживается замена аминокислот в кодонах A74S и D94G одновременно, то такой мутантный штамм является устойчивым [33-36]. Так же описано, что штаммы с более чем одной мутацией в QRDR или с мутациями в *gyrA* и *gyrB* обладают высоким уровнем устойчивости, в сравнении со

штаммами, имеющими только одну мутацию. Обратная ситуация наблюдается с мутацией T80A в *gyrA*, которая сама по себе не оказывает влияние на чувствительность к ФХ, но совместно с мутацией A90G повышает восприимчивость штаммов к офлоксацину [37, 38].

Чаще всего кодонами, мутации в которых ассоциированы с ЛУ к ФХ для субъединицы GyrAv гене *gyrA*, являются 94, 90, 91, 88, 126 кодоны. Мутации в кодонах гена *gyrA* изолятов *M. tuberculosis*, устойчивых к ФХ, представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Частота встречаемости различных аминокислотных замен в гене *gyrA*, ассоциированных с ЛУ к ФХ**

Table 1

**Frequency of occurrence of various amino acid substitutions in the *gyrA* gene associated fluoroquinolone resistance**

Кодоны	Замена аминокислоты	Кол-во исследуемых изолятов <i>Mbt</i> , имеющих мутацию, ассоциированную с аминокислотной заменой в гене <i>gyrA</i>			Источники литературы
		Ofx (n=1995)	Lfx (n=412)	Mfx (n=357)	
126	Ala→Arg	4	-	2	[23, 36]
88	Gly→Cys	17	2	5	
91	Ser→Pro	84	9	14	
	Ala→Val	330	82	65	
94	Asp→Gly	566	105	114	
	Asp→Ala	177	46	43	
	Asp→Asn	122	22	22	
	Asp→Tyr	79	11	14	
	Asp→His	21	3	4	
	Asp→Val	4	2	1	

Из приведенной выше таблицы видно, что замена аминокислоты Asp→Gly в 94 кодоне *gyrA* встречаются наиболее часто. Большинство мутаций обнаружено в кодонах 88-94. Встречаемость мутаций в кодоне *gyrA* D94G составляет от 21 до 32%, а в кодоне A90V 13-20% в исследованных фторхинолон-устойчивых изолятах и зависит от конкретного тестируемого фторхинолона. Мутации G88C и D94V в субъединице *gyrA* встречались реже – всего в 1-2% случаев. Мутация D94F приводит к устойчивости к левофлоксацину, но встречается намного реже выше описанных. Также в экспериментах ряда исследователей показано, что известные замены в гене *gyrA* (G88C, A90V, D94N, D94H, D94A, D94G, D94Y) могут превышать установленные МИК к моксифлоксацину, с 1,0мкг\мл

до 3,0 мкг\мл. Что требует оптимизации дозирования приема ФХ, минимизируя потенциальные эффекты лекарственной токсичности [39, 40].

Мутации в кодонах гена *gyrB* изолятов *M. tuberculosis* устойчивых к ФХ представлены в таблице 2.

Согласно литературным данным, мутации в *gyrB* чаще свидетельствуют о наличии устойчивости к офлоксацину и встречаются реже, чем мутации в *gyrA* [41]. Мутации в кодонах N538D (N510D в зависимости от используемой системы нумерации), D500H, T539N и A543V среди устойчивых к офлоксацину изолятов встречаются крайне редко менее чем в 1% случаев. На территории России наиболее распространена мутация в кодоне D500H в субъ-

единице *gyrB* [23, 38, 39]. Так же существуют исследования, связывающие о наличие мутаций в других кодонах в этой субъ-

единице, ассоциированные с лекарственной устойчивостью: замена Asp→Ala в 505 и Gly→Ala в 481 кодонах [39, 40].

Таблица 2

**Частота встречаемости различных аминокислотных замен в гене *gyrB*, ассоциированных с ЛУ к ФХ**

Table 2

**Frequency of occurrence of various amino acid substitutions in the *gyrB* gene associated fluoroquinolone resistance**

Кодоны	Замена аминокислоты	Кол-во исследуемых изолятов <i>Mtb</i> , имеющих мутацию, ассоциированную с аминокислотной заменой в гене <i>gyrB</i>			Источники литературы
		Ofx	Lfx	Mfx	
539	Thr→Asn	(n=709)	(n=137)	-	[23, 36]
		4	2	-	
543	Ala→Val	(n=536)	(n=137)	-	
		4	2	-	
500	Asp→His	(n=838)	(n=315)	(n=118)	
		3	2	1	
538 (510)	Asn→Asp	3	2	1	

Так же в литературе встречаются данные о мутациях, возникающих в других участках субъединиц *GyrA* (T80A, E21Q и др.) и *GyrB* (E501D, D461N, C-165T, M291I и др.), при этом имеющихся данных о взаимосвязи между фенотипической и генотипической лекарственной устойчивостью к современным фторхинолонам недостаточно [24, 38, 39, 40].

С помощью полногеномного секвенирования стало возможным выявить мутации, возникающие за пределами региона QRDR, которые, скорее всего, также связаны с устойчивостью к ФХ, при этом мутации за пределами QRDR-В встречаются чаще, чем за пределами QRDR-А [23, 37].

Мутации, происходящие внутри QRDR (особенно в кодонах 88-94) обнаружены у большинства фенотипически устойчивых к моксифлоксацину и офлоксацину изолятов. Поэтому их принято считать *gyrA* маркерами фенотипической устойчивости *Mtb* ко всей группе фторхинолонов, что предполагает наличие перекрестной устойчивости ко всей группе препаратов. Мутации в гене *gyrB* E501D больше ассоциирована с устойчивостью к моксифлоксацину,

чем к левофлоксацину. При этом в клинической практике рекомендовано определять лекарственную устойчивость ко всем имеющимся фторхинолонам, несмотря на риск развития перекрестной устойчивости [37].

Недостаточно изученные области генов *gyrA* и *gyrB* могут содержать мутации, объясняющие фенотипическую устойчивость штаммов *Mtb* к ФХ при отсутствии генетических маркеров. Кроме того, 15-18% штаммов *Mtb*, устойчивых к ФХ, без идентифицированных мутаций, могут обладать альтернативными механизмами устойчивости [37, 42]. Мутации в *gyrB* преимущественно ассоциированы с мутациями *gyrA* и чаще всего встречаются в кодонах 500 и 538, что затрудняет оценку их индивидуального вклада в фенотипическую резистентность. В исследовании *Malik S. u соавторы*. [20] анализ гена *gyrB* показал, что необходимо включить мутации QRDR гена *gyrB* в разработку новых тест-систем, направленных на определение лекарственной устойчивости к препаратам группы фторхинолонов. Так же анализ мутаций, возникающих в гене *gyrB* независимо от

гена *gyrA*, поможет объяснить формирование фенотипической устойчивости изолятов *Mtb*. В литературе описано, что наличие мутации в QRDR *gyrB* (в кодонах 500, 538, 539 и 543), не встречается у диких типов *Mtb* поэтому можно предположить, что они являются маркерами резистентности ко всей группе фторхинолонов [20, 42].

Мутации, ассоциированные с фенотипической устойчивостью к современным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) представлены в каталоге генетических мутаций, собранных ВОЗ [9]. Существует так же ряд мутаций, не ассоциированных с развитием лекарственной устойчивости к фторхинолонам, при этом нельзя исключать тот факт, что замены, которые не ассоциированы с лекарственной устойчивостью на данный момент, не будут влиять на ее формирование в будущем. Некоторые из них не влияют на развитие ЛУ только при одиночном возникновении, в то время как при одновременном возникновении с другими мутациями штамм приобретает резистентность.

Устойчивость микобактерий к фторхинолонам связана с мутациями генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих субъединицы GyrA и GyrB ДНК-гиразы, основной мишени действия фторхинолонов. При этом мутации в *gyrB* чаще обнаруживали совместно с мутациями в *gyrA*. В фторхинолон-связывающем кармане каталитического центра «ДНК-гираза+ДНК» молекула фторхинолона поддерживается участками *gyrA* и *gyrB*, определяющим устойчивость к фторхинолонам (QRDR-A и QRDR-B). Модификация любого из составляющих фрагментов этих участков влияет на уровень устойчивости к ФХ. Любая модификация аминокислот, способствующих положению молекулы ФХ в фторхинолон-связывающем кармане, приводит к прямому или косвенному изменению пространственной структуры самого кармана, что влияет на изменение его сродства к ДНК-гиразе. Молекулы хинолонов небольшого размера (налидиксовая кислота), имеют высокую МИК в отношении *Mtb* и других бактерий,

а молекулы ФХ больших размеров (спарфлоксацин, ситафлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) плотно прилегают к фторхинолон-связывающему карману, и их МИК ниже. Модификация структуры ДНК может изменять пространственную структуру самого кармана, что приводит к дестабилизации фторхинолона внутри него.

Рядом исследователей показана зависимость лекарственной устойчивости микобактерий к фторхинолонам от концентраций последних, при этом чаще всего резистентность к низким концентрациям фторхинолонов ассоциирована с заменами в гене *gyrB*, а к высоким – с мутациями в гене *gyrA*. Мутации, происходящие внутри QRDR (особенно в кодонах 88-94) обнаружены у большинства фенотипически устойчивых к моксифлоксацину и офлоксацину изолятов, поэтому их принято считать 88-94 *gyrA* маркерами фенотипической устойчивости *Mtb* ко всей группе фторхинолонов, что предполагает наличие перекрестной устойчивости ко всей группе препаратов. Замены в QRDR-A *Mtb* чаще встречаются в кодонах 94, 89, 90 и 91 и, реже, в кодонах 88 и 74. Замены QRDR-B больше отмечены в кодонах 500, 538, 539 и 540 (кодонах 461, 499, 500 и 501 в новой системе нумерации). При этом замены N538D и E540V ассоциированы с высоким уровнем устойчивости ко всем ФХ, а замена A90V часто ассоциирована с устойчивостью к ципрофлоксацину и офлоксацину. Наличие мутации в QRDR *gyrB* (в кодонах 500, 538, 539 и 543), не встречается у диких типов *Mtb*, поэтому можно предположить, что они также являются маркерами резистентности ко всей группе фторхинолонов.

В клинической практике рекомендовано определять лекарственную устойчивость ко всем имеющимся фторхинолонам, несмотря на риск развития перекрестной устойчивости. Недостаточно изученные области генов *gyrA* и *gyrB* могут содержать мутации, объясняющие фенотипическую устойчивость штаммов *Mtb* к ФХ при отсутствии генетических маркеров.

С помощью полногеномного секвенирования были выявлены мутации, возникающие за пределами региона QRDR, также связаны с устойчивостью к ФХ, при этом мутации за пределами QRDR-встречаются чаще, чем за пределами QRDR-A. Около 15-18% штаммов *Mtb*, устойчивых к ФХ, без идентифицированных мутаций, могут обладать альтернативными механизмами устойчивости.

Таким образом, наличие гетерорезистентности возбудителя туберкулеза к фторхинолонам свидетельствует об активном формировании его устойчивости к этой группе препаратов в современных условиях.

Диагностика туберкулёза – процесс многоступенчатый и сложный. Применение молекулярно-генетических и фенотипических (культуральных) методов диагностики позволяет уже до начала лечения оценить риски развития лекарственной устойчивости штаммов *M. tuberculosis*. Комплексная диагностика основана на комбинации молекулярно-генетических методов и культурального анализа для выявления возбудителя и определения его лекарственной чувствительности.

**Заключение.** Анализ современных исследований показывает зависимость лекарственной устойчивости микобактерий от концентрации фторхинолонов, при этом чаще всего резистентность к низким концентрациям фторхинолонов ассоциирована с заменами в гене *gyrB*, а к высоким – с мутациями в гене *gyrA*. При этом наиболее значимыми полиморфизмами, ассоциированными с устойчивостью к фторхинолонам выделяют замены 88, 90, 91, 94, 126 в кодонах в гене *gyrA* и 539, 543, 500, 538 в гене *gyrB*. Также установлено и описано, что помимо основных изученных регионов генов *gyrA* и *gyrB*, ассоциированных с фенотипической лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, есть участки, недостаточно изученные на данный момент. Эти участки невозможно диагностировать в условиях клинической работы бактериологических лабораторий противотуберкулёзных учреждений.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом с ЛУ возбудителя может быть достигнуто за счет использования в стандартных схемах химиотерапии резервных антибактериальных препаратов – фторхинолонов третьего и четвертого поколений. Однако, бесконтрольное применение фторхинолонов в общей терапевтической практике способствует развитию резистентности у *M. tuberculosis* и к этим препаратам.

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Антропова ГА, Оконенко ТИ. Фармацевтическое информирование: фокус на фторхинолоны. Вестник Новгородского государственного университета. 2021;124(3):65-72. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).65-72](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72)
2. Panova AE, Vinokurov AS, Shemetova AA, et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia. BMC Microbiology. 2022;22(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7>
3. Васильева ИА, Тестов ВВ, Стерликов СА. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(3):6-12. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
4. Землянко ОМ, Рогоза ТМ, Журавлева ГА. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. Экологическая генетика. 2018;16(3):4-17. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>
5. Исаева ЮД, Крылова ЛЮ, Макарова МВ, и др. Определение основных характеристик лекарственной чувствительности *M.*

*tuberculosis* к фторхинолонам и аминогликозидам/капреомицину. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015;4:20-28.

6. Аналитические обзоры по туберкулезу [Электронный ресурс] [дата обращения 10.06.2023] URL: [https://old.mednet.ru/images/stories/files/СМТ/tb\\_resursy\\_2016-2017.pdf](https://old.mednet.ru/images/stories/files/СМТ/tb_resursy_2016-2017.pdf)

7. Матчанова ФС. Актуальность проблемы резистентности к противомикробным препаратам в мире. Вестник КазНМУ. 2018;2:365-368.

8. Ефименко ТА, Терехова ЛП, Ефременкова ОВ. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(5-6):64-68. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>

9. World Health Organization et al. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance [Электронный ресурс]; 2021 [дата обращения 10.06.2023]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>

10. Singh PK, Singh U, Jain A. Emergence of Specific *gyrA* Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. Microbial Drug Resistance. 2021;27(5):647-651. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0240>

11. Sirgel FA, Warren RM, Streicher EM, et al. *GyrA* mutations and phenotypic susceptibility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(5):1088-1093. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dks033>

12. Hasan Z, Razzak SA, Kanji A, et al. Whole-genome sequencing reveals genotypic resistance in phenotypically susceptible *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. International Journal of Mycobacteriology. 2023;12(2):179-183. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_101\\_23](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_101_23)

13. Пушилина АД, Коменкова ТС, Зайцева ЕА. Современные представления о механизмах формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2019;21(10):125-130. DOI: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-125-130>

14. Гребнев ДЮ, Осипенко АВ, Рябов РВ, и др. Макроаутофагия и ее роль в патогенезе туберкулеза. Вестник уральской медицинской

академической науки. 2021;18(2):95-109. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109>

15. Фелькер ИГ, Гордеева ЕИ, Ставицкая НВ, и др. Перспективы и препятствия для клинического применения ингибиторов эффлюксных помп *Mycobacterium tuberculosis*. Биологические мембраны. 2021;38(5):317-339. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0233475521050054>

16. Носова ЕЮ, Хахалина АА, Исакова АИ, и др. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридационного анализа на биочипах. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016;2:24-32.

17. Maruri F, Guo Y, Blackman A, et al. Resistance-Confering Mutations on Whole-Genome Sequencing of Fluoroquinolone-resistant and -Susceptible *Mycobacterium tuberculosis* Isolates: A Proposed Threshold for Identifying Resistance. Clinical Infectious Diseases. 2021;72(11):1910-1918. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa496>

18. Хахалина АА, Краснова ЕМ, Белиловский ИВ, и др. Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью на территории Москвы. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2019;2:29-39.

19. Faksri K, Kaewprasert O, Ong RTH, et al. Comparisons of whole-genome sequencing and phenotypic drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis* causing MDR-TB and XDR-TB in Thailand. International Journal of Antimicrobial Agents. 2019;54(2):109-116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.004>

20. Сутормин ДА, Галивонджян АХ, Полховский АВ, и др. Разнообразие и функции топоизомераз типа II. Acta Naturae. 2021;13(1):59-70. DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11058>

21. Byl JAW, Mueller R, Bax B, et al. A Series of Spiropyrimidinetriones that Enhances DNA Cleavage Mediated by *Mycobacterium tuberculosis* Gyrase. ACS Infectious Diseases. 2023;9(3):706-715. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00012>

22. Егоров АМ, Уляшова ММ, Рубцова МЮ. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам. Acta Naturae. 2018;10(4):33-48.

23. Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, et al. Frequency and Geographic Distribution of *gyrA*

- and *gyrB* Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Mycobacterium Tuberculosis* Isolates: A Systematic Review. PLoS ONE. 2015;10(3):e0120470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120470>
24. Bi J, Guo Q, Fu X, et al. Characterizing the gene mutations associated with resistance to gatifloxacin in *Mycobacterium tuberculosis* through whole-genome sequencing. International Journal of Infectious Diseases. 2021;112:189-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.028>
25. Tang J, Brynildsen MP. Genome-wide mapping of fluoroquinolone-stabilized DNA gyrase cleavage sites displays drug specific effects that correlate with bacterial persistence. Nucleic Acids Research. 2013;51(3):1208-1228. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1223>
26. Singh PK, Singh U, Jain A. Emergence of Specific *gyrA* Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. Microbial Drug Resistance. 2021;27(5):647-651. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0240>
27. Brankin AE, Flower PW. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. JAC-Antimicrobial Resistance. 2023;5(2):dlad039. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
28. Wang Z, Sun R, Mu C, et al. Characterization of Fluoroquinolone-Resistant and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Using Whole-Genome Sequencing in Tianjin, China. Infection and Drug Resistance. 2022;15:1793-1803. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S361635>
29. Singh A, Zhao X, Drlica K. Fluoroquinolone heteroresistance, antimicrobial tolerance, and lethality enhancement. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022;12:938032. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.938032>
30. Malik S, Willby M, Sikes D, et al. New Insights into Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Functional Genetic Analysis of *gyrA* and *gyrB* Mutations. PLoS ONE. 2012;7(6):e39754. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039754>
31. Matrat S, Aubry A, Mayer C, et al. Mutagenesis in the  $\alpha 3\alpha 4$  GyrA helix and in the toprim domain of GyrB refines the contribution of *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase to intrinsic resistance to quinolones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52(8):2909-2914. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01380-07>
32. Mujuni D, Kasemire DL, Ibanda I, et al. Molecular characterisation of second-line drug resistance among drug resistant tuberculosis patients tested in Uganda: a two and a half-year's review. BMC Infectious Diseases. 2022;22:363. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07339-w>
33. Sayadi M, Zare H, Jamedar SA, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* resistance against fluoroquinolones in the northeast of Iran. BMC Infectious Diseases. 2020;20:390. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05112-5>
34. Шур КВ, Беккер ОБ, Зайчикова МВ, и др. Генетические аспекты лекарственной устойчивости и вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*. Генетика. 2018;54(12):1363-1375. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675818120147>
35. Chien JY, Chiu WY, Chien ST, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* among Fluoroquinolone- and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016;60(4):2090-2096. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01049-15>
36. Lau RWT, Ho PL, Kao RYT, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional analysis of *gyrA* mutation at position 74. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55(2):608-614. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00920-10>
37. Zhang X, Chen X, Wang B, et al. Molecular characteristic of both levofloxacin and moxifloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from individuals diagnosed with preextensive drug-resistant tuberculosis. Microbial Drug Resistance. 2022;28(3):280-287. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0212>
38. Yadav R, Saini A, Agarwal P, et al. A Rare D94F Change in *gyrA* Gene of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Possibly Contributing to an Unfavorable Treatment Outcome. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;63(11):e01312-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01312-19>
39. Mahmood N, Abbas SN, Faraz N, et al. Mutation analysis of *gyrB* at amino acid: G481A & D505A in multi drug resistance (MDR) tuberculosis patients. Journal of Infection and Public Health. 2019;12(4):496-501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.056>
40. Willby M, Chopra P, Lemmer D, et al. Molecular evaluation of fluoroquinolone resistance

in serial *Mycobacterium tuberculosis* isolates from individuals diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;65(51):860-865. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01663-20>

41. Qiao M, Ren W, Guo H, et al. Comparative in vitro susceptibility of a novel fluoroquinolone antibiotic candidate WFQ-228, levofloxacin, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;106:295-299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.036>

42. Kamsri B, Pakamwong B, Thongdee P, et al. Bioisosteric Design Identifies Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* DNA Gyrase ATPase Activity. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2023;63(9):2707-2718. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01376>

### References

1. Antropova GA, Okonenko TI. Pharmaceutical services: focus on fluorquinolones. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2021;124(3):65-72. Russian. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).65-72](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72)

2. Panova AE, Vinokurov AS, Shemetova AA, et al. Molecular characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistant isolates from HIV- and HIV+ tuberculosis patients in Russia. *BMC Microbiology*. 2022;22(1):138. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02553-7>

3. Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis Situation in the Years of the COVID-19 Pandemic – 2020-2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>

4. Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhouravleva GA. Mechanisms of bacterial multiresistance to antibiotics. *Ecological genetics*. 2018;16(3):4-17. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>

5. Isaeva YuD, Krylova LYu, Makarova MV, et al. Detection of main characteristics of resistance of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones and aminoglycosides/capreomycin. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*. Russian.

6. Analytical reviews on tuberculosis [Internet] [cited 2023 Oct 6]. Russian. Available from: [https://old.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb\\_resursy\\_2016-2017.pdf](https://old.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_resursy_2016-2017.pdf)

7. Matchanova FS. Relevance of the problem of resistance to antimicrobial preparations in

the world. *Vestnik Kaz NMU*. 2018;2:365-368. Russian.

8. Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. Current State the Problem of Antibiotic Resistance of Pathogens. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):64-68. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>

9. World Health Organization et al. Catalogue of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* complex and their association with drug resistance [Internet]; 2021 [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>

10. Singh PK, Singh U, Jain A. Emergence of Specific *gyrA* Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(5):647-651.

DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0240>

11. Siregel FA, Warren RM, Streicher EM, et al. *GyrA* mutations and phenotypic susceptibility levels to ofloxacin and moxifloxacin in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(5):1088-1093. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dks033>

12. Hasan Z, Razzak SA, Kanji A, et al. Whole-genome sequencing reveals genotypic resistance in phenotypically susceptible *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *International Journal of Mycobacteriology*. 2023;12(2):179-183. DOI: [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_101\\_23](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_101_23)

13. Pushilina AD, Komenkova TS, Zaitseva EA. Microorganisms antibiotic resistance mechanisms - present view. *Medical & Pharmaceutical Journal «Pulse»*. 2019;21(10):125-130. Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-10-125-130>

14. Grebnev DYu, Osipenko AV, Ryabov RV, et al. Macroautophagy and its Role in the Pathogenesis of Tuberculosis. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2021;18(2):95-109. Russian. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-2-95-109>

15. Felker IG, Gordeeva EI, Stavitskaya NV, et al. Prospects and Obstacles for Clinical Use of the Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Efflux Pumps. *Biologicheskie membrany*. 2021;38(5):317-339. Russian. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0233475521050054>

16. Nosova EYu, Khakhalina AA, Isakova AI, et al. Simultaneous detection of genetic determinants of extensively drug resistance and genotyping of *M. tuberculosis* by hybridization on biochips. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2016;2:24-32. Russian.

17. Maruri F, Guo Y, Blackman A, et al. Resistance-Confering Mutations on Whole-Genome Sequencing of Fluoroquinolone-resistant and -Susceptible *Mycobacterium tuberculosis* Isolates: A Proposed Threshold for Identifying Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(11):1910-1918. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa496>
18. Khakhalina AA, Krasnova EM, Belilovsky IV, et al. Population structure of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Moscow. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2019;2:29-39. Russian.
19. Faksri K, Kaewprasert O, Ong RTH, et al. Comparisons of whole-genome sequencing and phenotypic drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis* causing MDR-TB and XDR-TB in Thailand. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;54(2):109-116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.004>
20. Sutormin DA, Galivondzhyan AKh, Polkhovskiy AV, et al. Diversity and functions of type II topoisomerases. *Acta Naturae*. 2021;13(1):59-70. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11058>
21. Byl JAW, Mueller R, Bax B, et al. A Series of Spiropyrimidinetriones that Enhances DNA Cleavage Mediated by *Mycobacterium tuberculosis* Gyrase. *ACS Infectious Diseases*. 2023;9(3):706-715. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00012>
22. Egorov AM, Ulyashova MM, Rubtsova MYu. Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*. 2018;10(4):33-48. Russian.
23. Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, et al. Frequency and Geographic Distribution of *gyrA* and *gyrB* Mutations Associated with Fluoroquinolone Resistance in Clinical *Mycobacterium Tuberculosis* Isolates: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120470. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120470>
24. Bi J, Guo Q, Fu X, et al. Characterizing the gene mutations associated with resistance to gatifloxacin in *Mycobacterium tuberculosis* through whole-genome sequencing. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;112:189-194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.028>
25. Tang J, Brynildsen MP. Genome-wide mapping of fluoroquinolone-stabilized DNA gyrase cleavage sites displays drug specific effects that correlate with bacterial persistence. *Nucleic Acids Research*. 2013;51(3):1208-1228. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1223>
26. Singh PK, Singh U, Jain A. Emergence of Specific *gyrA* Mutations Associated High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* among Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases in North India. *Microbial Drug Resistance*. 2021;27(5):647-651. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0240>
27. Brankin AE, Flower PW. Inclusion of minor alleles improves catalogue-based prediction of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2023;5(2):dlad039. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad039>
28. Wang Z, Sun R, Mu C, et al. Characterization of Fluoroquinolone-Resistant and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Using Whole-Genome Sequencing in Tianjin, China. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15:1793-1803. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S361635>
29. Singh A, Zhao X, Drlica K. Fluoroquinolone heteroresistance, antimicrobial tolerance, and lethality enhancement. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:938032. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.938032>
30. Malik S, Willby M, Sikes D, et al. New Insights into Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Functional Genetic Analysis of *gyrA* and *gyrB* Mutations. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39754. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039754>
31. Matrat S, Aubry A, Mayer C, et al. Mutagenesis in the  $\alpha 3\alpha 4$  GyrA helix and in the toprim domain of GyrB refines the contribution of *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase to intrinsic resistance to quinolones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(8):2909-2914. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01380-07>
32. Mujuni D, Kasemire DL, Ibanda I, et al. Molecular characterisation of second-line drug resistance among drug resistant tuberculosis patients tested in Uganda: a two and a half-year's review. *BMC Infectious Diseases*. 2022;22:363. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07339-w>
33. Sayadi M, Zare H, Jamedar SA, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Mycobacterium tuberculosis* resistance against fluoroquinolones in the northeast of Iran. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20:390. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05112-5>
34. Shur KV, Bekker OB, Zaichikova MV, et al. Genetic Aspects of *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance and Virulence. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(12):1363-1375. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675818120147>
35. Chien JY, Chiu WY, Chien ST, et al. Mutations in *gyrA* and *gyrB* among Fluoroquinolone- and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates. *Antimicrobial Agents and*

Chemotherapy. 2016;60(4):2090-2096. DOI:  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01049-15>

36. Lau RWT, Ho PL, Kao RYT, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional analysis of *gyrA* mutation at position 74. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(2):608-614. DOI:  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00920-10>

37. Zhang X, Chen X, Wang B, et al. Molecular characteristic of both levofloxacin and moxifloxacin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from individuals diagnosed with preextensive drug-resistant tuberculosis. *Microbial Drug Resistance*. 2022;28(3):280-287. DOI:  
<https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0212>

38. Yadav R, Saini A, Agarwal P, et al. A Rare D94F Change in *gyrA* Gene of Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Possibly Contributing to an Unfavorable Treatment Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(11):e01312-19. DOI:  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01312-19>

39. Mahmood N, Abbas SN, Faraz N, et al. Mutation analysis of *gyrB* at amino acid: G481A& D505A in multi drug resistance (MDR) tuberculosis patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2019;12(4):496-501. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.056>

40. Willby M, Chopra P, Lemmer D, et al. Molecular evaluation of fluoroquinolone resistance in serial *Mycobacterium tuberculosis* isolates from individuals diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;65(51):860-865. DOI:  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01663-20>

41. Qiao M, Ren W, Guo H, et al. Comparative in vitro susceptibility of a novel fluoroquinolone antibiotic candidate WFQ-228, levofloxacin, and moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;106:295-299. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.036>

42. Kamsri B, Pakamwong B, Thongdee P, et al. Bioisosteric Design Identifies Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* DNA Gyrase ATPase Activity. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2023;63(9):2707-2718. DOI:  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01376>

Статья поступила в редакцию 15 июня 2023 г.  
Поступила после доработки 2 ноября 2023 г.  
Принята к печати 18 декабря 2023 г.

Received 15 June 2023

Revised 2 November 2023

Accepted 18 December 2023

### Информация об авторах

**Елизавета Игоревна Гордеева**, младший научный сотрудник, биолог ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Новосибирск, Российская Федерация, E-mail: [mbtnniit20@gmail.com](mailto:mbtnniit20@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3288-5259>.

**Павел Николаевич Филиппов**, врач-бактериолог ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: [filippovPN@dcli.ru](mailto:filippovPN@dcli.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4107-9491>.

**Наталья Владимировна Турсунова**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Новосибирск, Российская Федерация, E-mail: [natalya-tursunova@mail.ru](mailto:natalya-tursunova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3051-2632>.

**Алексей Валерьевич Салмин**, младший научный сотрудник, биолог ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Новосибирск, Российская Федерация, E-mail: [salmin.a@list.ru](mailto:salmin.a@list.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6941-0888>.

### Information about the authors

**Elizaveta I. Gordeeva**, Junior Researcher, Biologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia, E-mail: [mbtnniit20@gmail.com](mailto:mbtnniit20@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3288-5259>.

**Pavel N. Filippov**, Bacteriologist, Moscow Scientific and Practical Centre for Laboratory Research of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow, Russia, E-mail: [filippovPN@dcli.ru](mailto:filippovPN@dcli.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4107-9491>.

**Natalia V. Tursunova**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia, E-mail: [natalya-tursunova@mail.ru](mailto:natalya-tursunova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3051-2632>.

**Alexey V. Salmin**, Junior Researcher, Biologist, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia, E-mail: [salmin.a@list.ru](mailto:salmin.a@list.ru), ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6941-0888>.