

# Полногеномное секвенирование двух клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с фенотипической чувствительностью к рифампицину при прогнозируемой Xpert MTB/RIF устойчивости

Огарков О.Б.<sup>1✉</sup>, Синьков В.В.<sup>1</sup>, Кухтина Т.А.<sup>2</sup>, Жданова С.Н.<sup>1</sup>, Кондратов И.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия;

<sup>2</sup>Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница, Иркутск, Россия

## Аннотация

**Введение.** Более 40% штаммов *Mycobacterium tuberculosis* устойчивы к рифампицину (RIF) и изониазиду — препаратам первого ряда. Возбудитель туберкулёза приобретает устойчивость к RIF главным образом за счёт мутаций в гене *rpoB*.

**Цель** исследования — поиск наиболее вероятных компенсаторных мутаций в генах *rpoA*, *rpoB* и *rpoC*, кодирующих  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\beta'$ -субъединицы РНК-полимеразы *M. tuberculosis*.

**Материалы и методы.** Перекрестный анализ фенотипической и генетической устойчивости к RIF среди 2298 клинических штаммов *M. tuberculosis* выявил 8 случаев, когда устойчивость, определённая тестом Xpert Ultra MTB/RIF, не подтверждалась бактериологическим методом. Во всех случаях это были хронические больные туберкулёзом с множественной или широкой лекарственной устойчивостью, у которых был отменён RIF по причине обнаружения устойчивости к этому препарату у выделенного штамма. Для исследования генотипа, секвенирования по Сэнгеру и полногеномного секвенирования были получены 2 штамма.

**Результаты.** Повторный тест Xpert Ultra MTB/RIF, секвенирование по Сэнгеру и полногеномное секвенирование выявили наличие единственной мутации *S450L* в гене *rpoB* при наличии фенотипической чувствительности у обоих штаммов. При филогенетическом анализе выяснено, что оба генома принадлежали к генотипу Beijing B0/W148. Штаммы отличались более высокой скоростью роста, чем другие изоляты. Выявлены две потенциальные компенсаторные мутации *V483G* и *H748P* в гене *rpoC* при отсутствии других значимых изменений в генах *rpoA* и *rpoB*.

**Заключение.** Высказано предположение, что феномен расхождения бактериологических и молекулярно-генетических результатов связан с приобретением в процессе лечения RIF штаммами Beijing B0/W148 компенсаторных мутаций в гене *rpoC*, а выявленные мутации влияют на конформацию  $\beta'$ -субъединицы, восстанавливая эффективность транскрипции, вызванную мажорной мутацией *S450L*.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, *rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, компенсаторные фитнес-мутации

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 2 от 18.02.2020).

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 121022500179-0 с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Огарков О.Б., Синьков В.В., Кухтина Т.А., Жданова С.Н., Кондратов И.Г. Полногеномное секвенирование двух клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с фенотипической чувствительностью к рифампицину при прогнозируемой Xpert MTB/RIF устойчивости. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(3):343–349.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-644>

EDN: <https://www.elibrary.ru/SCQHMA>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-644>

# Whole-genome sequencing of two clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* with phenotypic susceptibility to rifampicin but predicted resistance by Xpert MTB/RIF

Oleg B. Ogarkov<sup>1</sup>✉, Viacheslav V. Sinkov<sup>1</sup>, Tuyana A. Kuhtina<sup>2</sup>,  
Svetlana N. Zhdanova<sup>1</sup>, Ilya G. Kondratov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia;

<sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

## Abstract

**Introduction.** More than 40% of *Mycobacterium tuberculosis* strains are resistant to rifampicin (RIF) and isoniazid, the first-line drugs. The tuberculosis pathogen becomes resistant to RIF mainly due to mutations in the *rpoB* gene. **The aim** of the study was to search for the most probable compensatory mutations in the *rpoA*, *rpoB* and *rpoC* genes encoding  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\beta'$ -subunits of *M. tuberculosis* RNA polymerase.

**Materials and methods.** A cross-sectional analysis of phenotypic and genetic resistance to RIF among 2298 clinical strains of *M. tuberculosis* revealed 8 cases in which resistance as determined by the Xpert Ultra MTB/RIF test was not confirmed bacteriologically. In all cases, these were chronic multidrug-resistant or extensively drug-resistant *M. tuberculosis* patients in whom RIF was discontinued due to the detection of resistance to this drug in the isolated strains. Two strains were obtained for genotype testing, Sanger sequencing and whole-genome sequencing.

**Results.** Repeat Xpert Ultra MTB/RIF test, Sanger sequencing and whole genome sequencing revealed the presence of a single *S450L* mutation in the *rpoB* gene with phenotypic sensitivity in both strains. Phylogenetic analysis revealed that both genomes belonged to the Beijing B0/W148 genotype. The strains were characterized by a higher growth rate than the other isolates. Two potential compensatory mutations *V483G* and *H748P* in the *groC* gene were identified in the absence of other significant changes in the *rpoA* and *rpoB* genes.

**Conclusion.** It is suggested that the phenomenon of discrepancy between results of bacteriological and molecular genetic tests is associated with the acquisition of compensatory mutations in the *groC* gene during RIF treatment of Beijing B0/W148 strains, and the identified mutations affect the conformation of the  $\beta'$ -subunit, restoring the transcription efficiency of affected by the major *S450L* mutation.

**Keywords:** *Mycobacterium tuberculosis*, Beijing B0/W148, *rpoA*, *rpoB*, *rpoC*, compensatory fitness mutations

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (protocol No. 2, February 18, 2020).

**Funding source.** The study was carried out within the framework of the State Assignment No. 121022500179-0 using the equipment from the CCU "Center for Development of Progressive Personalized Health Technologies" of the Scientific Center for Family Health Problems and Human Reproduction.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Ogarkov O.B., Sinkov V.V., Kuhtina T.A., Zhdanova S.N., Kondratov I.G. Whole-genome sequencing of two clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* with phenotypic susceptibility to rifampicin but predicted resistance by Xpert MTB/RIF. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(3):343–349.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-644>

EDN: <https://www.elibrary.ru/SCQHMA>

## Введение

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) развивается у больных, которым назначаются рифампицин (RIF) и изониазид — наиболее эффективные противотуберкулезные препараты (ПТП), называемые также препаратами первого ряда<sup>1</sup>. В глобальном масштабе более

40% штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) становятся МЛУ или как минимум устойчивыми к RIF. RIF связывается близко к активному сайту в субъединице  $\beta$  (ген *rpoB*) фермента РНК-полимеразы бактерий [1] в области, определяющей устойчивость к RIF (RRDR). Связывание RIF с RRDR стерически затрудняет элонгацию вновь синтезируемой РНК, что в конечном итоге блокирует синтез белков микробной клеткой. У МБТ нет известного механизма горизонтального переноса генов, устойчивость RIF в основном возникает из-за хромосомных мутаций в пределах RRDR [2]. Плата за устой-

<sup>1</sup> WHO. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>

чивость к RIF весьма высока и выражается у МБТ в большинстве случаев в снижении скорости роста и меньшей конкурентоспособности RIF-устойчивых мутантов относительно предковых чувствительных форм [3]. Однако замечено, что формы МБТ с низкой приспособленностью могут со временем частично или полностью восстанавливать фенотипические свойства, в частности увеличивать скорость роста за счёт появления так называемых компенсаторных мутаций [4]. Идентификация компенсаторных мутаций весьма сложна и зависит от используемой методики.

Молекулярно-эпидемиологические исследования геномов Beijing B0/W148, относящегося к генетической линии L2 [5, 6], свидетельствуют о том, что более 95% клинических штаммов этого генотипа содержат мутации в RRDR и являются одним из ключевых факторов эпидемического распространения туберкулёза с первичной лекарственной устойчивостью к RIF в России [6, 7]. Практически 90% этих штаммов несут наиболее распространённую аминокислотную замену S450L (нуклеотидная замена С→Т в 761155-й позиции генома) [6], при этом отмечено, что генетическая цена этой замены в RRDR гена *rpoB* для мутантов — наименьшая [2].

**Цель исследования:** поиск наиболее вероятных компенсаторных мутаций в генах *rpoA*, *rpoB* и *rpoC*, кодирующих  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\beta'$ -субъединицы РНК-полимеразы МБТ, вызывающих появление феномена фенотипической чувствительности к RIF.

### Материалы и методы

Проведён ретроспективный перекрёстный анализ Xpert Ultra MTB/RIF и фенотипических бактериологических результатов за 2022 г., полученных в лабораторном отделении Иркутской областной клинической туберкулёзной больницы. Исследование проводилось при добровольном информированном письменном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 2 от 18.02.2020).

Исследовано 2298 образцов, из них 529 чувствительных к RIF, 363 — устойчивых; у 90 чувствительность к RIF при использовании Xpert Ultra MTB/RIF не определена. Основная причина отсутствия положительного результата ПЦР — низкая концентрация мишени при проведении Xpert

Ultra MTB/RIF. В 8 случаях устойчивость, определяемая тестом Xpert Ultra, в мокроте не была подтверждена бактериологическими методами. Во всех случаях это были хронические больные туберкулёзом с МЛЮ или широкой лекарственной устойчивостью, которым был отменён RIF по причине наличия или приобретения устойчивости к этому препарату у ранее выделенного штамма.

Для проведения повторного Xpert Ultra MTB/RIF, исследования генотипа, секвенирования по Сэнгеру и полногеномного секвенирования (WGS) были получены 2 штамма (**табл. 1**). Выделение ДНК, приготовление библиотек, WGS и биоинформатический, филогенетический и статистический анализ проводили, как описано ранее [6]. Первичные нуклеотидные последовательности депонированы в биопроект PRJNA1215569 NCBI. Устойчивость к ПТП определяли на бактериологическом анализаторе «BD Bactec» («Becton Dickinson») и на среде Левенштейна–Йенсена согласно Приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109 (ред. от 05.06.2017). Генетическую гетерорезистентность в отдельных позициях генома определяли по числу альтернативных коротких прочтений при проведении WGS, как описано ранее [8].

Вероятность замены аминокислот в обнаруженных мутациях была исследована с использованием двух подходов: PAM-матриц (Point Accepted Mutation matrices) — PAM30 и PAM250 [9] и алгоритма SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) для предсказания аминокислотных замен, влияющих на функцию белка [10].

### Результаты

Повторный тест Xpert Ultra MTB/RIF, секвенирование по Сэнгеру и WGS выявили наличие единственной мутации S450L в гене *rpoB* при наличии фенотипической чувствительности у обоих штаммов. При филогенетическом анализе выяснено, что оба генома принадлежат к генотипу Beijing B0/W148. Штаммы отличались более высокой скоростью роста, чем другие изоляты. После выяснения генотипической принадлежности исследуемых штаммов к генотипу Beijing B0/W148 в качестве модельных геномов были использованы 513 полных геномов B0/W148 из онлайн-сервиса Short Read Archive (NCBI), опубликованных в период с 1995 по 2020 г. для штаммов из Северной Евразии.

**Таблица 1.** Характеристика изолятов *M. tuberculosis*

№	Группа учёта больного	ВИЧ	Лекарственная устойчивость	Генотип
Irk1	Неэффективный курс лечения туберкулёза	+	К изониазиду, RIF*, капреомицину, пипразинамиду, протианамиду, бедаквилину, линезолиду	Beijing B0/W148
Irk2	Рецидив туберкулёза	—	К изониазиду, RIF*, этамбутолу, капреомицину, пипразинамиду, левофлоксацину, бедаквилину, линезолиду	Beijing B0/W148

**Примечание.** \*По результатам Xpert Ultra MTB/RIF, но не микробиологического теста.

**Таблица 2.** Наличие мутаций 1, 2 и 3-го уровней значимости [11]

Ген	Мутации 1-го уровня значимости	Мутации 2-го уровня значимости	Мутации 3-го уровня значимости
<i>rpoB</i>	L430P; Q432P; D435V; D435Y; H445D; H445L; S450L; L452P; H723D	T427A; S431R	P45S; G79S; V305I; G376V; T400A; P454S; I491M; V496A; L554P; Y564H; S672Y; L731P; V800A; R827C; R827L; H835P; G836S; K891E; Q980K; R1008C
<i>rpoC</i>	Нет	E187G; G311R; G332S; G433C; P434A; P434L; K445R; L449R; F452C; V483G; D485N; E488Q; I491V; I491T; L507V; L516P; V517L; G519S; A521D; Q523E; H525N; L527V; L558L; Y586H; Q693H; N698H; N698S; N698K; E702K; D735N; D735E; D747A; H748P; E757A; R770H; T812I; S838C; D943N; D943G; M983I; P1040S; P1040R; I1046M; V1147A; K1152N	Нет
<i>rpoA</i>	Нет	G31C; R153R; T187P; V183A; R182Q	Нет

Для этого набора геномов всего обнаружено 34 миссенс-мутаций в гене *rpoB* [11]. Мутации 1-го уровня значимости были в 9 вариантах; 2-го уровня — в 2; 3-го уровня — в 20 (табл. 2). Также в гене *rpoB* были обнаружены 3 мутации, отсутствующие в описании каталога ВОЗ: *E82G*, *I90M*, *R219G*. В гене *rpoC* обнаружены 45 миссенс-мутаций, все они относились к мутациям 2-го уровня значимости (табл. 1). В гене *rpoA* обнаружено только 5 миссенс-мутаций, также относящихся к мутациям 2-го уровня значимости (табл. 1).

В 2 исследованных штаммах обнаружены следующие комбинации мутаций. В штамме Irk1 *rpoB* — *S450L*; *rpoC* — *H748P*; в штамме Irk2 *rpoB* — *S450L*; *rpoC* — *V483G*. Интересно, что аналогичный случай лекарственной чувствительности при наличии комбинации мутаций *rpoB* — *S450L*; *rpoC* — *V483G* был описан в 2024 г. у штамма Евро-Американской линии (4.2.2.2.1) [12]. Однако авторы предположили, что полученный результат является лабораторной ошибкой, связанной с использованием завышенных концентраций RIF при тестировании. Мутация *H748P* в гене *rpoC* в окончательной версии статьи не рассматривается как компенсаторная, хотя она была описана в качестве таковой в исходной рукописи этих же авторов<sup>2</sup> [12].

Тестируемые геномы Irk1 и Irk2 занимают наиболее высокие позиции по значениям гетерорезистентности (214 и 212) в позиции 761155 (нуклеотидная замена *rpoB* — *S450L*; рисунок). Наибольшая гетерорезистентность (235), выражающаяся в наличии альтернативных коротких прочтений при WGS на исследуемую позицию, наблюдалась только у одного генома из Якутии, выделенного в 2013 г. Проведено исследование вероятности появления обнаруженных замен аминокислот в гене *rpoC* с использованием двух подходов: РАМ-матриц (Point Accepted Mutation matrices) — РАМ30 и РАМ250 [9] и алгоритма SIFT (Sorting Intolerant

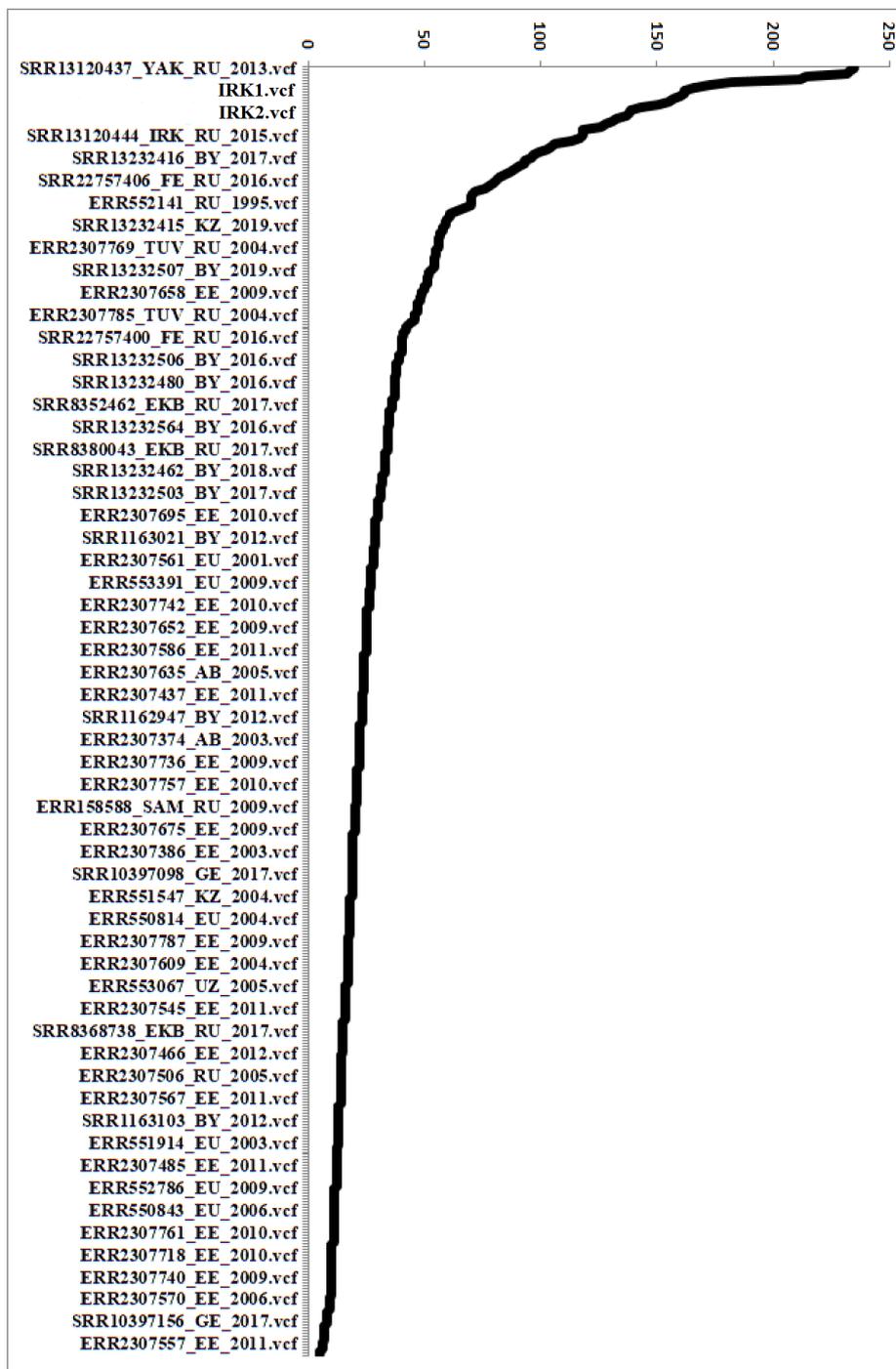
From Tolerant) [10]. Для предсказания аминокислотных замен, влияющих на функцию белка, РАМ-матрицы использовали для оценки вероятности замены аминокислот в процессе эволюции [9]. Алгоритмом SIFT определяли, влияют ли аминокислотные замены на функцию белка, используя эволюционную информацию и выравнивание гомологичных последовательностей [10].

Для *V483G* (IRK2) получено значение SIFT 0,00 указывающее на низкую толерантность, что может свидетельствовать о значительном влиянии этой замены на функцию β'-субъединицы РНК-полимеразы. Однако умеренные значения РАМ10 (0) и РАМ250 (−1) предполагают, что эта мутация не приводит к полной потере функции и может стабилизировать комплекс РНК-полимеразы, компенсируя дестабилизацию, вызванную *S450L*. В свою очередь, мутация *H748P* (IRK1) с SIFT 0,05 и РАМ250 (−3) демонстрирует умеренную толерантность, что указывает на небольшое негативное воздействие на белок. Можно предположить, что указанные мутации влияют на конформацию β'-субъединицы, восстанавливая эффективность транскрипции, вызванную мажорной мутацией *S450L*, где *V483G* может играть более выраженную компенсаторную роль.

## Обсуждение

Феномен появления «чувствительности» у штаммов наблюдался нами и ранее в рамках двух международных проектов [8] при последовательном определении минимальной ингибирующей концентрации у штаммов МБТ от одного больного. Было неоднократно замечено (данные не опубликованы), что отмена некоторых ПТП, в том числе RIF, ведёт к уменьшению минимальной ингибирующей концентрации вплоть до значений «пограничной чувствительности», определяемой производителем наборов «Sensititre MYCOTB» («TREK Diagnostics»). Основной гипотезой, которая могла бы объяснить этот феномен, было предположение, что в популяции возбудителя после отмены ПТП из пула персистеров начинают более активно раз-

<sup>2</sup> URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.22.481565v1.full.pdf>



Оценка гетерорезистентности выборки из 515 геномов в позиции 761155 (нуклеотидная замена *groB* — *S450L*).

множаться чувствительные к данному антибиотику клоны [8]. Генотип Beijing B0/W148, более чем в 95% случаев несёт устойчивость к RIF при первичном заражении, т. е. все необходимые компенсаторные мутации для выживания вне организма он уже получил в процессе эволюции. Ключевой вопрос: какие фитнесс-мутации приводят к появлению феномена «чувствительности» на фоне наличия мажорной мутации *groB* — *S450L*? Обнаруженные нами миссенс-мутации *V483G* и *H748P* в гене

*groC* при отсутствии других значимых изменений в генах *groA* и *groB* могут свидетельствовать о том, что отмена некоторых ПТП может приводить к появлению компенсаторных фитнесс-мутаций, проявляющихся как «чувствительность» к ПТП при наличии основной замены, определяемой при проведении клинической ПЦР. Можно также предположить, что на фоне высокой гетерогенности по гену *groB* в популяции возбудителя описываемая комбинация мутаций *S450L* совместно с *V483G/H748P*

находится под действия стабилизирующего отбора только на фоне лечения RIF. Отмена RIF приводит к постепенному возвращению популяции возбудителя к более устойчивой модели, при которой клоны, содержащие *V483G/H748P* и другие фитнес-мутации, элиминируются. Источником этого являются персисторы с *S450L*, но без мутаций в гене *rpoC*.

### Выводы

Можно предположить, что феномен расхождения бактериологических и молекулярно-генетических результатов связан с приобретением в процессе лечения RIF штаммами Beijing B0/W148 компенсаторных мутаций в гене *rpoC*. Выявленные мутации влияют на конформацию β'-субъединицы, восстанавливая эффективность транскрипции, вызванную мажорной мутацией *S450L*. Необходимы дальнейшие исследования феномена уменьшения устойчивости к ПТП у возбудителя туберкулеза после его отмены.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Lin W., Mandal S., Degen D., et al. Structural basis of *Mycobacterium tuberculosis* transcription and transcription inhibition. *Mol. Cell.* 2017;66(2):169–79.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.03.001>
- Brunner V.M., Fowler P.W. Compensatory mutations are associated with increased *in vitro* growth in resistant clinical samples of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microb. Genom.* 2024;10(2):001187. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001187>
- Gagneux S., Long C.D., Small P.M., et al. The competitive cost of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2006;312(5782):1944–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1124410>
- Alame Emane A.K., Guo X., Takiff H.E., Liu S. Drug resistance, fitness and compensatory mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2021;129:102091. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2021.102091>
- Merker M., Rasigade J.P., Barbier M., et al. Transcontinental spread and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* W148 European/Russian clade toward extensively drug resistant tuberculosis. *Nat. Commun.* 2022;13(1):5105. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32455-1>
- Синьков В.В., Огарков О.В. Популяционная структура субтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis*: филогенетический анализ и особенности генотипической лекарственной устойчивости. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024;9(4):248–59. Sinkov V.V., Ogarkov O.V. Population structure of the B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* subtype: Phylogenetic analysis and characteristics of genotypic drug resistance. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024;9(4):248–59. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.4.27>
- Хромова П.А., Синьков В.В., Савилов Е.Д. и др. Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020;19(3):41–5. Khromova P.A., Sinkov V.V., Savilov E.D., et al. Dispersal of Beijing b0/w148 *M. tuberculosis* endemic subclones in territories of the Siberia and Far Eastern Federal District by whole genome study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(3):41–5. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45> EDN: <https://elibrary.ru/anmivn>
- Operario D.J., Koeppel A.F., Turner S.D., et al. Prevalence and extent of heteroresistance by next generation sequencing of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176522. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181284>
- Dayhoff M.O. A model of evolutionary change in proteins. In: *Atlas of Protein Sequence and Structure.* Vol. 5. Washington;1972:89–99.
- Ng P.C., Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(13):3812–4. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>
- Walker T.M., Miotto P., Köser C.U., et al. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: a genotypic analysis. *Lancet Microbe.* 2022;3(4):e265–73. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00301-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00301-3)
- Conkle-Gutierrez D., Ramirez-Busby S.M., Gorman B.M., et al. Novel and reported compensatory mutations in *rpoABC* genes found in drug resistant tuberculosis outbreaks. *Front. Microbiol.* 2024;8(14):1265390. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1265390>

### Информация об авторах

Огарков Олег Борисович<sup>✉</sup> — д-р мед. наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, [obogarkov@mail.ru](mailto:obogarkov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Синьков Вячеслав Владимирович — канд. мед. наук, с. н. с. лаб. эпидемиологически и социально значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, [vsinkov@gmail.com](mailto:vsinkov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Кухтина Туяна Анандуевна — врач-бактериолог, зав. бактериологической лабораторией Иркутской областной клинической туберкулезной больницы, Иркутск, Россия, [tuyanatsta@mail.ru](mailto:tuyanatsta@mail.ru)

Жданова Светлана Николаевна — д-р мед. наук, в. н. с. лаб. эпидемиологически и социально значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, [svetnii@mail.ru](mailto:svetnii@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Кондратов Илья Геннадьевич — канд. биол. наук, н. с. лаб. эпидемиологически и социально значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия, [kondratovig@mail.ru](mailto:kondratovig@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

### Information about the authors

Oleg B. Ogarkov<sup>✉</sup> — Dr. Sci. (Med.), Director, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, [obogarkov@mail.ru](mailto:obogarkov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Vyacheslav V. Sinkov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, [vsinkov@gmail.com](mailto:vsinkov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Tatyana A. Kухtina — bacteriologist, Head, Bacteriological laboratory, Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia, [tuyanatsta@mail.ru](mailto:tuyanatsta@mail.ru)

Svetlana N. Zhdanova — Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, [svetnii@mail.ru](mailto:svetnii@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Ilya G. Kondratov — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of epidemiologically and socially significant infections, Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia, [kondratovig@mail.ru](mailto:kondratovig@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

**Участие авторов:** *Огарков О.Б.* — идея исследования, концептуализация, дизайн исследования, выбор методов и подходов, сбор и анализ данных, обработка и интерпретация результатов, написание рукописи; *Синьков В.В.* — концептуализация, дизайн исследования, выбор методов и подходов, анализ данных, обработка и интерпретация результатов; *Жданова С.Н.* — дизайн исследования, выбор методов и подходов, анализ данных; *Кухтина Т.А., Кондратов И.Г.* — сбор и анализ данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 01.02.2025;  
принята к публикации 20.04.2025;  
опубликована 28.06.2025

**Authors' contribution:** *Ogarkov O.B.* — research idea, conceptualization, research design, choice of methods and approaches, data collection and analysis, processing and interpretation of results, writing a manuscript; *Sinkov V.V.* — conceptualization, research design, choice of methods and approaches, data analysis, processing and interpretation of results; *Zhdanova S.N.* — research design, selection of methods and approaches, data analysis; *Kukhtina T.A., Kondratov I.G.* — data collection and analysis. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 01.02.2025;  
accepted for publication 20.04.2025;  
published 28.06.2025