

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В РЕСПУБЛИКЕ
УЗБЕКИСТАН, СТРАНАХ СНГ И МИРЕ**

**Тожибоев Дильёр Исроил угли
Садикходжаев Сардор Шухратович**

*Центральноазиатский медицинский университет (САМУ), кафедра
фтизиатрии, пульмонологии и метаболических заболеваний*

Аннотация: В статье представлен углублённый анализ молекулярно-генетических механизмов лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Узбекистан, странах СНГ и мире. Исследование основано на данных секвенирования клинических изолятов, включающих мутации в ключевых генах (*rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *pncA*). Показано, что для региона Центральной Азии характерно доминирование клонов Beijing 94-32, ассоциированных с мутациями *rpoB* S531L и *katG* S315T, что способствует формированию множественной и широкой лекарственной устойчивости. Установлены клиничко-эпидемиологические корреляции, подтверждающие взаимосвязь между генотипом возбудителя и тяжестью течения туберкулёза. Предложены направления по совершенствованию диагностики и геномного надзора в Республике Узбекистан.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, мутации, Beijing-генотип, MDR-TB, XDR-TB, Узбекистан.

Abstract: The article provides an in-depth analysis of the molecular and genetic mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Uzbekistan, the CIS countries, and globally. The research is based on sequencing data of clinical isolates containing mutations in key genes (*rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *pncA*). The Central Asian region is characterized by the dominance of Beijing 94-32 clones associated with *rpoB* S531L and *katG* S315T mutations, contributing to multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). Clinical and epidemiological correlations demonstrate the relationship between the bacterial genotype and the severity of tuberculosis. Practical recommendations are proposed for improving molecular diagnostics and genomic surveillance in Uzbekistan.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, mutations, Beijing genotype, MDR-TB, XDR-TB, Uzbekistan.

Annotatsiya: Maqolada O'zbekiston Respublikasi, MDH mamlakatlari va dunyo miqyosida *Mycobacterium tuberculosis* bakteriyasining dori vositalariga chidamliligi shakllanishining molekulyar-genetik mexanizmlari chuqur tahlil qilingan. Tadqiqot natijalari klinik izolyatlardagi asosiy genlar (*rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *pncA*) mutatsiyalariga asoslangan. Markaziy Osiyo mintaqasida Beijing 94-32 klonlarining ustunligi aniqlangan

bo'lib, ular rpoB S531L va katG S315T mutatsiyalari bilan bog'liq. Ushbu o'zgarishlar ko'p va keng doiradagi dori vositalariga chidamlilik (MDR/XDR-TB) rivojlanishiga sabab bo'ladi. Genotip va kasallik og'irligi o'rtasidagi klinik-epidemiologik bog'liqlik aniqlangan. O'zbekistonda molekulyar diagnostika va genetik monitoringni takomillashtirish bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqilgan.

Kalit so'zlar: *Mycobacterium tuberculosis, dori vositalariga chidamlilik, mutatsiyalar, Beijing genotipi, MDR-TB, XDR-TB, O'zbekiston.*

ВВЕДЕНИЕ

Микобактерии туберкулёза сохраняют статус одного из наиболее адаптированных патогенов человека, способных к длительной персистенции и развитию устойчивости к противотуберкулёзным препаратам. По данным ВОЗ (2023), *M. tuberculosis* остаётся причиной 1,3–1,5 млн смертей ежегодно. Главный вызов — нарастающая доля лекарственно устойчивых форм (MDR и XDR), которая подрывает эффективность стандартных схем лечения.

В последние годы развитие технологий секвенирования позволило перейти от фенотипической к **геномной модели эпидемиологического надзора**, что делает возможным прогнозировать лекарственную устойчивость на основе мутационного профиля. В контексте Центральной Азии и, в частности, Узбекистана, актуально исследовать, какие мутации и генотипы (в особенности Beijing-клон) лежат в основе эпидемического роста MDR/XDR-туберкулёза

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить молекулярно-генетические закономерности формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Узбекистан и сопредельных странах, сопоставив их с мировыми тенденциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 300 клинических изолятов *M. tuberculosis*, собранных в Ферганской области в 2015–2025 гг. Методы:

- **Бактериологические:** культура на средах Лёвенштейна–Йенсена, MGIT-960; тест на лекарственную чувствительность (DST).
- **Молекулярно-генетические:** ПЦР, Line Probe Assay (MTBDRplus/sl), секвенирование по Сэнгеру и WGS.
- **Биоинформационные:** TB-Profiler, Mykrobe Predictor, PhyResSE; анализ мутаций в *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *pncA*, *eis*.
- **Статистические:** χ^2 -критерий, логистическая регрессия, факторный анализ.
- **Этическое одобрение:** локальный комитет CAMU (2024).

Результаты

1. Генетический профиль MDR-туберкулёза

У 91% изолятов с устойчивостью к INH и RIF обнаружены мутации *katG S315T* и *rpoB S531L*. Эта комбинация рассматривается как универсальный маркер MDR-

штаммов

Beijing

94-32.

Частота альтернативных мутаций (*rpoB* H526Y, *inhA* C-15T) составила 9%, преимущественно среди не-Beijing генотипов (LAM, Ural).

2. Расширенные мутации (XDR)

- *gyrA* D94G/A90V — 33% изолятов с фторхинолоновой устойчивостью.
- *rrs* A1401G — 41% случаев устойчивости к амикацину и канамицину.
- *eis* C-14T — 22% (селективная устойчивость к канамицину).

Сочетание *rpoB* S531L + *katG* S315T + *gyrA* D94G + *rrs* A1401G характерно для XDR-изолятов региона

3. Географическая динамика

В странах СНГ и Центральной Азии наблюдается концентрация Beijing-линии, охватывающая до 70% MDR-изолятов. Сравнительный анализ показал:

- Узбекистан/Казахстан — до 94% INH-резистентных штаммов несут *katG* S315T;
- Китай — 63-70%, Индия — 71%, Африка — 64-84%.

Таким образом, Центральная Азия остаётся регионом с максимальной частотой классических мутаций

4. Эпидемиологические и социальные факторы

Из 275 анкетированных пациентов 64% имели историю прерывания лечения, а 38% — низкий уровень знаний о причинах устойчивости. Среди медработников выявлен дефицит навыков интерпретации молекулярных тестов (27%).

5. Эволюционные закономерности

По данным глобальных мета-анализов (Merker et al., 2018; Walker et al., 2022), выявлена **конвергентная эволюция** мутаций — независимое возникновение одинаковых изменений (*rpoB* S531L, *katG* S315T) в различных линиях *M. tuberculosis*, что свидетельствует об их адаптивном преимуществе

ОБСУЖДЕНИЕ

Эволюция лекарственной устойчивости: от мутаций к эпидемическим кластерам

Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* представляет собой результат длительной коэволюции бактерии и противотуберкулёзных препаратов. Геном *M. tuberculosis* отличается высокой консервативностью, но при этом обладает способностью к адаптивным мутациям в ключевых функциональных локусах. Накопление изменений в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA* и *rrs* создаёт устойчивые комбинации мутаций, формирующие **эволюционно выгодные клоны**, обладающие повышенной выживаемостью при антибиотическом давлении.

Особое значение имеет феномен **компенсаторных мутаций** — например, изменения в гене *rpoC*, частично восстанавливающие функциональную активность РНК-полимеразы при мутациях *rpoB* S531L. Это обеспечивает сохранение жизнеспособности MDR-штаммов, что и объясняет их успешное распространение. Исследования Merker M. et al. (2018) и Dadu A. et al. (2020) показали, что именно

компенсаторные мутации являются ключевым фактором закрепления MDR-клонов в популяции, а не только факт первичных мутаций устойчивости.

2. Генотип Beijing как эпидемическая модель устойчивости

Генотип *Beijing* (линия 2) — наиболее успешная линия *M. tuberculosis* с точки зрения распространения MDR/XDR-вариантов. Для Центральной Азии (включая Узбекистан, Казахстан, Таджикистан) этот генотип определяет до 70–80% всех резистентных изолятов.

Причины такого доминирования заключаются не только в высокой частоте мутаций *rpoB S531L* и *katG S315T*, но и в генетической “пластичности” *Beijing*-линии: наличие систем восстановления ДНК, изменённой экспрессии стресс-белков, способности к персистенции в макрофагах.

Клон *Beijing Central Asian/Russian 94-32*, идентифицированный в Казахстане и на территории Узбекистана, характеризуется стабильной комбинацией мутаций (*rpoB531* + *katG315* + *embB306* + *rpsL43* + *gyrA94* + *irs1401G*). Такие изоляты демонстрируют высокую вирулентность и повышенную частоту передачи от человека к человеку, что объясняет эпидемические вспышки MDR-туберкулёза в регионе. В отличие от «классических» штаммов, *Beijing*-варианты быстрее вырабатывают вторичные мутации, формируя XDR-формы даже при корректной терапии.

Таким образом, генотип *Beijing* можно рассматривать как модель клональной устойчивости — системной, самоподдерживающейся и трудно обратимой.

3. Сравнительный анализ региональных мутационных профилей

Межрегиональные различия в структуре мутаций демонстрируют зависимость генетической адаптации *M. tuberculosis* от исторического и фармакологического контекста.

Регион	Доминирующие мутации	Частота MDR/XDR (%)	Преобладающие линии
Центральная Азия (Узбекистан, Казахстан)	<i>rpoB S531L</i> , <i>katG S315T</i> , <i>embB M306V</i> , <i>gyrA D94G</i> , <i>irs A1401G</i>	60–70% MDR, 25–30% XDR	Beijing 94-32
Восточная Азия (Китай, Корея)	<i>rpoB H526Y/D</i> , <i>katG S315T</i> , <i>inhA -15C>T</i>	50–60% MDR	Beijing, L2.2
Южная Азия (Индия, Пакистан)	<i>katG S315T</i> , <i>inhA -15C>T</i>	40–55% MDR	Lineage 3, LAM
Африка	<i>rpoB S531L</i> , <i>katG S315T</i> , <i>inhA -15C>T</i> , <i>rpsL K43R</i>	35–45% MDR	LAM, T, Ural
Латинская Америка	<i>rpoB H526D</i> , <i>inhA -15C>T</i>	25–40% MDR	LAM, Haarlem

Эти данные указывают, что **список основных мутаций универсален, но их частотное соотношение — регионально специфично.** Следовательно, внедрение молекулярных тестов должно учитывать географическую вариабельность, чтобы избежать диагностических пропусков. Например, Line Probe Assay, ориентированный на *katG315* и *inhA -15T*, показывает чувствительность >90% в СНГ, но лишь 70–75% в Индии, где чаще встречаются нетипичные мутации *ahpC* и *fabG1*.

4. Клинико-молекулярные корреляции

Корреляция генотипа возбудителя и клинической картины болезни остаётся малоизученным направлением. В настоящем исследовании отмечено, что пациенты, инфицированные штаммами с мутациями *rpoB S531L* и *katG S315T*, чаще имели **деструктивные инфильтративные формы и затяжное течение с рецидивами.** Штаммы, содержащие *gyrA D94G* и *rrs A1401G*, ассоциировались с более тяжёлым поражением лёгких, резким снижением ОФВ₁ (до –40% от нормы) и частыми осложнениями в виде фиброзно-кавернозных изменений.

Это подтверждает гипотезу, что **генетический профиль *M. tuberculosis* способен определять не только лекарственную устойчивость, но и клинический фенотип заболевания,** в частности — склонность к прогрессирующему течению и хроническим формам.

5. Социально-эпидемиологические аспекты

Анализ анкет показал, что почти две трети пациентов имели эпизоды преждевременного прекращения лечения, что является главным фактором селекции устойчивых штаммов. К тому же низкий уровень молекулярной грамотности среди медработников (27% затруднились объяснить значение мутаций *rpoB* и *katG*) создаёт риск неправильной интерпретации молекулярных тестов.

Эти данные подчёркивают необходимость **создания образовательных модулей САМУ и Минздрава РУз по генетической диагностике MDR/XDR-ТБ,** что будет способствовать внедрению персонализированной терапии.

6. Конвергентная эволюция и глобальные тенденции

Современные данные WGS (Walker et al., 2022; Pei S. et al., 2024) подтверждают феномен **повторного независимого возникновения одинаковых мутаций в разных географических линиях.**

Это говорит о **конвергентной эволюции,** обусловленной селективным давлением антибактериальной терапии.

Например, мутация *katG S315T* зафиксирована минимум в 46 независимых филогенетических ветвях, что делает её эволюционно предсказуемым маркером резистентности.

Таким образом, эволюция устойчивости *M. tuberculosis* является **не случайным, а программируемым процессом,** и её прогнозирование возможно при использовании геномных данных.

7. Перспективные направления

1. **Создание национального геномного регистра *M. tuberculosis* (Uz-TB Genome Map)** – база данных для интеграции данных секвенирования, эпидемиологии и клинических параметров.

2. **Мониторинг компенсаторных мутаций (*rpoC*, *ahpC*)** для оценки эволюционной стабильности MDR-штаммов.

3. **Внедрение алгоритмов геномного прогнозирования лекарственной устойчивости** на уровне лабораторий CAMU.

4. **Изучение взаимодействия генотипа возбудителя и микробиома лёгких** – новое направление молекулярной фтизиатрии.

8. Практическая интеграция результатов

Результаты настоящей работы уже использованы при разработке рекомендаций для лабораторий Ферганской области: обновлены панели детекции в системах *Xpert MTB/RIF Ultra* и *GenoType MTBDRplus*, что позволило повысить точность определения MDR-ТБ до 97%. Также данные внедрены в учебные программы CAMU, кафедры фтизиатрии (модуль «Молекулярная диагностика лекарственно устойчивого туберкулёза»).

Практическая значимость исследования

Результаты проведённого исследования обладают выраженной практической направленностью и могут быть использованы в лабораторной, клинической и организационно-эпидемиологической практике фтизиатрической службы Республики Узбекистан и стран СНГ.

1. Совершенствование лабораторной диагностики MDR/XDR-ТБ.

○ На основании выявленных мутаций (*rpoB S531L*, *katG S315T*, *gyrA D94G*, *rrs A1401G*) разработана регионально адаптированная панель молекулярной идентификации устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

○ Внедрение в практику тестов **Line Probe Assay (Hain Lifescience)** и **Xpert MTB/RIF Ultra** с учётом локальных мутационных профилей позволило повысить чувствительность диагностики устойчивости к рифампицину и изониазиду с 88% до 97,2%, а к фторхинолонам и амикацину – до 92,6%.

○ Предложенные изменения включены в стандарт операционных процедур (СОП) лабораторий Ферганской области и CAMU (Протокол № 4 от 2025 г.).

2. Клинико-прогностическая оценка течения туберкулёза.

○ На основе корреляционного анализа между генетическими мутациями и функциональными показателями лёгочной системы (ОФВ₁, ЖЕЛ, SaO₂, индекс Тиффно) установлено, что мутации *rpoB S531L* и *katG S315T* ассоциируются с более выраженным снижением дыхательных резервов – в среднем на 35–40% от возрастной нормы.

○ Это позволило разработать прогностическую шкалу риска тяжёлого течения ТБ, включающую:

- наличие мутации *rpoB S531L* – 3 балла;

сочетание *katG S315T* + *gyrA D94G* – 4 балла;

XDR-профиль (4 и более мутаций) – 5 баллов.

Пациенты с суммой ≥ 7 баллов относятся к **группе высокого риска неблагоприятного исхода** и требуют индивидуализированной терапии с ранним подключением бедаквилина и линизолида.

3. Создание регионального молекулярно-эпидемиологического регистра.

○ На основании собранных данных сформирована электронная база “Uz-TB Genome Map”, включающая более 300 полных геномов изолятов *M. tuberculosis* с фенотипическими характеристиками чувствительности.

○ Регистровая платформа используется для **геномного мониторинга Beijing 94-32**, позволяя отслеживать клональные цепочки и очаги передачи.

○ Это обеспечивает возможность раннего предупреждения вспышек MDR/XDR-TB по принципу “**молекулярной эпидемиологической карты**”, что сокращает время реагирования противотуберкулёзной службы на 3–4 недели.

4. Оптимизация образовательных программ в медицинских вузах.

○ На основе полученных данных подготовлен и внедрён **учебно-методический модуль** “Молекулярная диагностика лекарственно устойчивого туберкулёза” для студентов 4–5 курсов медицинских вузов (на примере CAMU).

○ В рамках модуля внедрены **симуляционные сценарии анализа мутационных профилей**, позволяющие отрабатывать интерпретацию данных ПЦР и секвенирования.

○ Это способствует повышению компетентности молодых специалистов в области генетической фтизиатрии и лабораторной диагностики.

5. Рекомендации для национальной стратегии борьбы с ТБ.

○ Результаты исследования рекомендованы к включению в “**Национальную программу по борьбе с туберкулёзом на 2025–2030 гг.**”

○ Предлагается использование **геномных индикаторов** (*groB*, *katG*, *gyrA*, *rfs*) как обязательных параметров молекулярного скрининга во всех референс-лабораториях Республики.

○ Ожидаемый эффект — снижение доли поздно выявленных MDR-форм на 15–20% в течение первых 3 лет внедрения программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое комплексное исследование позволило глубоко раскрыть молекулярно-генетические закономерности формирования множественной и широкой лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (MDR/XDR-TB) на территории Республики Узбекистан и сопредельных стран СНГ, а также установить клинико-эпидемиологические корреляции и определить пути их практического применения в системе противотуберкулёзной помощи.

1. Генетическая природа лекарственной устойчивости.

Исследование показало, что ведущими мутациями, формирующими устойчивость к препаратам первого ряда, являются *groB S531L* и *katG S315T*, встречающиеся в 89–

94% MDR-изолятов. Расширенная лекарственная устойчивость (XDR) обусловлена добавлением мутаций *gyrA D94G* и *rrs A1401G*, что подтверждено у 27% исследованных штаммов.

2. В совокупности эти изменения обеспечивают стойкость возбудителя к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам, формируя устойчивый генетический профиль Beijing 94-32 — эпидемически значимый для Центральной Азии.

3. Клонально-эпидемиологические особенности.

Генотипирование выявило доминирование Beijing-линии (до 72% всех MDR-штаммов), характеризующейся высокой конвергентной способностью к приобретению мутаций и компенсаторных изменений (*rpoC*, *ahpC*). Эти свойства обеспечивают её преимущество в передаче и выживаемости в популяции, что подтверждает необходимость геномного эпиднадзора с ежегодным обновлением мутационных панелей в лабораторной сети Минздрава.

4. Клинико-функциональные корреляции.

Установлено, что наличие комбинации мутаций *rpoB S531L* + *katG S315T* коррелирует с тяжёлым инфильтративно-деструктивным течением и снижением объёмных показателей дыхания (ОФВ₁ < 60% от нормы). При XDR-профиле (*gyrA D94G*, *rrs A1401G*) отмечено прогрессирующее течение с частыми рецидивами и развитием фиброзно-кавернозных изменений. Эти данные позволяют использовать генетический профиль в качестве **прогностического биомаркера тяжести заболевания** и приоритетного критерия при выборе схем терапии.

5. Молекулярная диагностика и стандартизация.

Внедрение обновлённых панелей для тестов Xpert MTB/RIF Ultra и Hain MTBDRplus/sl повысило чувствительность раннего выявления MDR-TB до 97,2%, а XDR-TB — до 92,6%. Разработаны методические рекомендации для лабораторий, включённые в региональные СОПы CAMU и фтизиатрической службы Ферганской области.

6. Эпидемиологическое значение и национальная стратегия.

Созданная база данных “Uz-TB Genome Map” стала первым инструментом для мониторинга клональной динамики Beijing-штаммов. На основе анализа частоты и распределения мутаций разработаны предложения по включению геномного надзора в **Национальную программу по борьбе с туберкулёзом 2025–2030 гг.**, что позволит снизить частоту поздно диагностируемых MDR-форм на 15–20% и сократить время начала целевой терапии на 2–3 недели.

7. Научно-практические итоги.

Полученные результаты впервые систематизируют региональные мутационные профили возбудителя туберкулёза в Узбекистане, подтверждают закономерности конвергентной эволюции резистентности и демонстрируют возможности

практического применения геномных технологий для диагностики, прогнозирования и эпидемиологического контроля.

8. Исследование формирует основу для внедрения **персонализированных программ лечения MDR/XDR-туберкулёза**, интегрированных с молекулярным и клиническим мониторингом.

Обобщённые выводы

- Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* в регионе носит закономерный, клонально-генетический характер, что подтверждается стабильным доминированием мутаций *rpoB S531L* и *katG S315T*.

- Молекулярные данные могут и должны использоваться как **диагностический и прогностический инструмент** при клиническом ведении больных.

- Применение предложенных рекомендаций позволяет повысить эффективность диагностики и лечения MDR/XDR-туберкулёза, а также усилить национальный контроль над его распространением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (ПО ВАК):

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). *Global Tuberculosis Report 2023*. Женева: ВОЗ, 2023.
2. Walker T.M. et al. *The 2021 WHO catalogue of M. tuberculosis mutations associated with drug resistance. Lancet Microbe*, 2022; 3(4): e265–e273.
3. Merker M. et al. *Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. eLife*, 2018; 7: e38200.
4. Dadu A. et al. *Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. Lancet Infect Dis*, 2020; 20(2): 250–258.
5. Manson A.L. et al. *Genomic analysis of diverse M. tuberculosis strains. Nature Genetics*, 2017; 49(3): 395–402.
6. Miotto P. et al. *A standardised method for interpreting mutations and phenotypic resistance. Eur Respir J*, 2017; 50(6): 1701354.
7. Vilchèze C., Jacobs W.R. *Resistance to isoniazid and ethionamide in M. tuberculosis. Microbiology Spectrum*, 2014; 2(4): MGM2-0014-2013.
8. Ezewudo M. et al. *Integrating WGS analysis with a global resistance knowledgebase (ReSeqTB). Scientific Reports*, 2018; 8: 15382.
9. Swain S.S. et al. *Molecular mechanisms of drug resistance in M. tuberculosis. Emerging Microbes & Infections*, 2020; 9(1): 1651–1663.
10. Pei S. et al. *Catalogue of M. tuberculosis mutations in China. Lancet Microbe*, 2024; 5(11): 100899