



# ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РЕЗЕКТАТОВ ЛЕГКИХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

К. В. БЕЛОУСОВА, Т. В. УМПЕЛЕВА, Н. И. ЕРЕМЕЕВА, Л. А. ГОЛУБЕВА, Т. Ю. БОТЕВА, Д. В. ВАХРУШЕВА

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

**Цель исследования:** изучить спектр лекарственной устойчивости и генотип микобактерий туберкулеза, полученных из резецированных участков легких больных туберкулезом.

**Материалы и методы.** Проведено бактериологическое исследование операционного материала от 287 пациентов, оперированных по поводу туберкулеза. Молекулярно-генетическими методами *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью обнаружены у 66,7% пациентов. Для 42 образцов выполнено сопоставление с результатами культурального исследования и показан высокий процент совпадения для изониазида (90,9%), рифампицина (89,3%) и фторхинолонов (81,2%). Установлено, что большинство образцов (80,8%) принадлежали к генетической группе Beijing.

**Ключевые слова:** *Mycobacterium tuberculosis*, лекарственная устойчивость, операционный материал легкого, бактериологическая диагностика, биочип-диагностика, «ТБ-ТЕСТ»

**Для цитирования:** Белоусова К. В., Умпелева Т. В., Еремеева Н. И., Голубева Л. А., Ботева Т. Ю., Вахрушева Д. В. Лекарственная чувствительность и генотипическая принадлежность *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов легких больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 11-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>

## DRUG SUSCEPTIBILITY AND GENOTYPE AFFINITY OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ISOLATED FROM SURGICAL SPECIMENS OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

K. V. BELOUSOVA, T. V. UMPELEVA, N. I. EREMEEVA, L. A. GOLUBEVA, T. YU. BOTEVA, D. V. VAKHRUSHEVA

Ural Phthisiopulmonology Research Institute – a Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

**The objective of the study:** to investigate the spectrum of drug resistance and genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from lung surgical specimens of tuberculosis patients.

**Subjects and methods.** Bacteriological testing of surgical specimens of 287 patients operated due to tuberculosis was performed. Molecular genetic tests detected *Mycobacterium tuberculosis* with multiple drug resistance in 66.7% of patients. Test results of 42 samples were compared with culture results and a high level of coincidence was observed for isoniazid (90.9%), rifampicin (89.3%) and fluorquinolones (81.2%). It was found out that the majority of samples (80.8%) belonged to Beijing family.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, drug susceptibility, lung surgical specimens, bacteriological diagnostics, biochip diagnostics, TB TEST

**For citations:** Belousova K.V., Umpeleva T.V., Eremeeva N.I., Golubeva L.A., Boteva T.Yu., Vakhrusheva D.V. Drug susceptibility and genotype affinity of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from surgical specimens of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 7, P. 11-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-11-17>

После операций резекционного типа по поводу туберкулеза частота обострений и рецидивов варьирует, по данным различных авторов, от 5,7 до 40,0% [3, 5, 7]. При этом включение в комплекс лечения больных туберкулезом легких хирургического этапа позволяет повысить эффективность лечения до 92,8% [4, 10, 11].

У значительного числа пациентов на этапах терапевтического лечения получить сведения о лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) невозможно в силу олигобактериальности или отсутствия бактериовыделения и, как следствие этого, пациентам назначаются режимы химиотерапии без достоверной информации о лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ [1, 2]. Если пациент направляется на хирургический этап лечения,

то появляется возможность выделить возбудитель из резекционного материала и изучить его свойства. Полученные данные позволяют назначить в послеоперационном периоде режим химиотерапии, полностью соответствующий ЛЧ возбудителя, а также провести коррекцию данных о распространенности возбудителя с разной ЛУ для более обоснованного планирования закупок ПТП.

В сложившейся ситуации особенно актуальным является применение ускоренных методов выявления возбудителя туберкулеза из операционного материала и определения спектра его устойчивости к максимальному количеству ПТП.

**Цель исследования:** изучить спектр лекарственной устойчивости и генотип МБТ, полученных из резецированных участков легких больных туберкулезом.

## Материалы и методы

Проведено проспективное когортное бактериологическое исследование резецированных участков легких 287 пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких в клинике УНИИФ в 2017-2018 гг.

Нефиксированный резецированный материал в течение 1 ч после операции в стерильных условиях подвергали первичному исследованию. При этом из наиболее крупной туберкулемы или каверны (из их капсулы или стенки, а при наличии распада – из зоны распада) вырезали кусочки для культуральных и молекулярно-генетических исследований.

Микробиологическое исследование проводили согласно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [9] и Федеральным клиническим рекомендациям по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [13].

Оно включало люминесцентную микроскопию и посев осадка гомогенизированного и деконтаминированного фрагмента операционного материала на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена («Himedia Laboratories», Индия) и жидкую питательную среду для культивирования в системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США).

Изучение ЛЧ выросших культур проводили методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена («Himedia Laboratories», Индия). Культуры *M. tuberculosis* классифицировали по ЛЧ к основным ПТП в соответствии с [9] (концентрация изониазида (H) – 1 и 10 мкг/мл, рифампицина (R) – 40 мкг/мл, этамбутола (E) – 2 и 5 мкг/мл, канамицина (K) – 30 мкг/мл, капреомицина (Cap) – 30 мкг/мл, офлоксацина (Ofl) – 1 и 10 мкг/мл, ПАСК (Pas) – 1 мкг/мл, циклосерина (Cs) – 30 мкг/мл).

ДНК МБТ из операционного материала выделяли с помощью набора реагентов «М-СорбТуб» (ЗАО «Синтол», Москва). Для амплификации специфических нуклеотидных последовательностей IS6110 и *regX* геномного материала методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) применяли тест-систему «Амплитуб-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва) и амплификатор iCycler CFX-96 (Bio-Rad, США). Для изучения генотипа и детерминант ЛУ МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), фторхинолонам (FQ), аминогликозидам (Ag) и капреомицину (Cap) использован метод гибридизации с флуоресцентным изображением на биологическом микрочипе «ТБ-ТЕСТ» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). Анализ результатов гибридизации проводили на приборе «Чипдетектор-01» с использованием специализированного программного обеспечения «Imageware» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва). В случаях, когда ДНК МБТ в диагностическом материале было недостаточно для исследования методом биочипов, для выявления наличия или

отсутствия мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R) и фторхинолонам (FQ), использованы тест-системы «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва), основанные на ПЦР-РВ, поскольку эти методы имеют более высокую разрешающую способность.

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке.

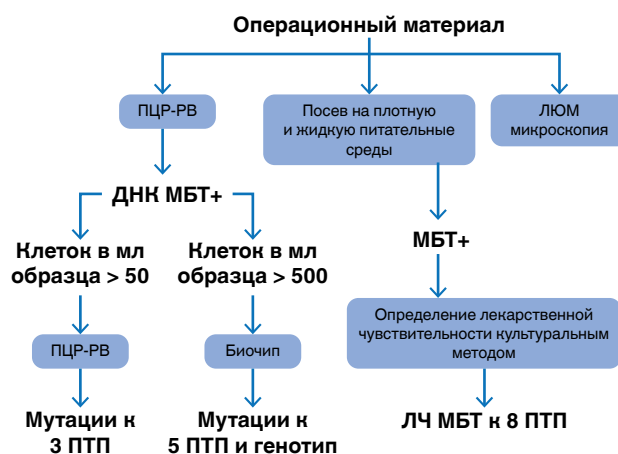


Рис. Дизайн исследования операционного материала  
Fig. The design of surgical specimens testing

## Результаты

При исследовании резецированных участков легких, полученных от 287 (100,0%) пациентов, методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) обнаружены в 158 (55,1%) образцах: из них единичные КУМ – в 39/158 (24,7%) образцах, КУМ 1+ – в 60 (38,0%), 2+ – в 29 (18,4%) и 3+ – в 30 (18,9%) образцах (градация результатов микроскопии приведена в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [9]).

При посеве получены 37/287 (12,9%) культур МБТ на плотной питательной среде и 44/287 (15,3%) культуры – на жидкой, при этом 35 культур получено как на плотной, так и на жидкой среде. Использование жидкой питательной среды позволило получить дополнительно 9 культур МБТ, а 2 культуры выросли только на плотной питательной среде. Таким образом, при одновременном посеве на жидкие и плотные питательные среды удалось повысить высеваемость МБТ из операционного материала до 16,03% (всего 46/287 культур МБТ).

ЛЧ МБТ методом абсолютных концентраций определена у 42/287 (14,6%) культур. МЛУ МБТ была идентифицирована в 92,8% (39 из 42) случаев, причем 40,4% (17 из 42) из них имели широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) МБТ; моно- и полиустойчивые МБТ составили 4,8% (2 из 42), а ЛЧ МБТ – 2,4% (1 из 42). Спектр устойчивости МБТ к ПТП представлен в табл. 1.

**Таблица 1. Лекарственная устойчивость культур МБТ, определенная методом абсолютных концентраций****Table 1. Drug susceptibility of MTB cultures, tested by the absolute concentration method**

Устойчивость МБТ к ПТП	Количество культур МБТ абс. (%)	Вид устойчивости МБТ абс. (%)
нет	1 (2,4)	1 (2,4)
Ofi	1 (2,4)	2 (4,8)
R,Ofi	1 (2,4)	
H,R	4 (9,4)	
H,R,E	2 (4,8)	МЛУ 22 (52,4)
H, R,Cs,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Cs	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Pas	1 (2,4)	
H,R,E,Ofi	3 (7,1)	
H,R,E,Pas,Cs,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,Pas,Ofi	1 (2,4)	
H,R,K	1 (2,4)	
H,R,K,Cap	2 (4,8)	
H,R,K,Pas	1 (2,4)	
H,R,Ofi	2 (4,8)	
H,R,Pas,Cs	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Pas,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Ofi	1 (2,4)	
H,R,E,K,Cap,Cs,Ofi	2 (4,8)	
H,R,E,K,Cap,Pas,Cs,Ofi	2 (4,8)	
H,R,E,K,Ofi	3 (7,1)	
H,R,K,Ofi	3 (7,1)	
H,R,K,Cap,Ofi	5 (11,8)	
Всего	42 (100,0%)	

Преобладала устойчивость к четырем и пяти ПТП: к четырем – в 26,2% случаев, к пяти – в 23,8%. Наибольшую долю ЛУ МБТ составили следующие комбинации ПТП: H,R,K,Cap,Ofi – 11,8%; H,R – 9,4%; H,R,E,Ofi, H,R,E,K,Ofi и H,R,K,Ofi – по 7,1%.

При проведении углубленного анализа спектра ЛУ МБТ к отдельным ПТП установлено, что наибольшую долю составила ЛУ к препаратам основного ряда: рифампицину – 95,2%, изониазиду – 92,9%, этамбутолу – 45,2%.

Из ПТП резервного ряда наиболее высокая ЛУ МБТ отмечена к офлоксацину – 64,3%, канамицину – 57,1%, капреомицину – 38,1%; ниже она была к ПАСК и циклосерину – по 19,0% культур.

С помощью метода ПЦР наличие ДНК *M. tuberculosis* complex удалось обнаружить в 265/287 (92,3%) образцах и в 249 (86,8%) из них определить ЛУ: в 182 (63,5%) образцах – тест-системой ТБ-ТЕСТ и в 67 (23,3%) – ПЦР-РВ.

По результатам молекулярно-генетического исследования методом биочипов 67,0% (122 из 182) образцов ДНК обладали МЛУ, из них 12,1% (22 из 182) содержали мутации, ассоциированные

с ШЛУ. В 26,9% (49 из 182) образцы мутации, ассоциированные с ЛУ, не найдены; 6,1% (11 из 182) образцов имели мутации, ассоциированные с моно- и полирезистентностью. Методом ПЦР-РВ дополнительно выявлено еще 44 (17,7%) образца МБТ с МЛУ, 8 из них имели мутации моно- и полирезистентности, 15 – не имели мутаций, ассоциированных с ЛУ. Таким образом, тест-системы на основе ПЦР-РВ позволили дополнительно выявить наличие либо отсутствие детерминант ЛУ к 3 препаратам в 26,9% (67 из 249) образцов. В итоге доля МБТ с МЛУ составила 66,7% (166 из 249).

Спектр выявленных мутаций, ассоциированных с ЛУ МБТ, приведен в табл. 2. Спектр мутаций в геноме МБТ, выделенных из операционного материала, представлен 7 мутациями, ассоциированными с ЛУ к рифампицину, 4 – к изониазиду, 6 – к аминогликозидам, 9 – к этамбутолу и 10 – к фторхинолонам. В гене *rpoB* преобладала мутация Ser->Leu в 531-м кодоне (86,4%). В генах *katG* и *inhA* в основном определялась аминокислотная замена Ser->Thr(1) в 315-м кодоне (90,8%) и мутации в 15-й нуклеотидной позиции (7,7%) соответственно. В гене *gyrA* доминировали мутации Asp->Gly в 94-м кодоне (41,9%) и Ala->Val в 90-м кодоне (25,5%). В гене *embB* чаще всего встречались мутации Met->Val в 306-м кодоне (55,8%) и Gly->Arg в 497-м (15,4%). Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *rrs* оказалась a1401g (26,2%), а в гене *eis* – g10a (33,8%) и c14t (21,5%). Полученные данные о частоте встречаемости различных мутаций совпадают с данными литературы [8, 12].

Результаты сравнительной оценки ЛУ, полученной культуральным и молекулярно-генетическим методами, приведены в табл. 3. Сравнение результатов ЛУ к изониазиду, полученных молекулярно-генетическими методами, дало совпадение с методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена в 90,9% случаев. Для рифампицина данные совпали в 89,3% случаев, для этамбутола – в 64,5%, для фторхинолонов – в 81,2%, для аминогликозидов – в 70,9%.

Низкий процент совпадения результатов устойчивости к этамбутолу соответствует заявленной производителем набора «ТБ-ТЕСТ» чувствительности определения устойчивости к этому препарату (60,0%), также это соотносится и с данными литературы [14, 15].

Отличие между данными о ЛУ, определенной разными методами, на наш взгляд, может объясняться несколькими причинами. Во-первых, не все известные мутации, ассоциированные с резистентностью к ПТП, можно выявить с помощью доступных тест-систем, так как в этих тест-системах представлены дискриминирующие олигонуклеотиды для определения мутаций наиболее распространенного типа, а не всех возможных. Во-вторых, не все мутации имеют фенотипическое проявление при культивировании МБТ на плотной питательной среде со стандартными концентрациями ПТП.

**Таблица 2.** Спектр выявленных мутаций в геноме МБТ, выделенных из операционного материала

Table 2. The ranges of mutations detected in the genome of MTB isolated from surgical specimens

ПТП	Ген	Кодон, № нуклеотидной позиции	АМК-замены, нуклеотиды	Число образцов, абс.(%)
Рифампицин	<i>rpoB</i>	531	Ser->Leu	147 (86,4)
		526	His->Asn	5 (2,9)
			His->Leu	4 (2,4)
			His->Tyr	2 (1,2)
		516	Asp->Tyr	2 (1,2)
			Asp->Val	3 (1,8)
533	Leu-> Pro	7 (4,1)		
Всего: 170 (100,0)				
Изониазид	<i>katG</i>	315	Ser->Thr(1)	177 (90,8)
	<i>inhA</i>	8	T->A	1 (0,5)
		15	T->G	2 (1,0)
Всего 195 (100,0)				
Фторхинолоны	<i>gyrA</i>	90	Ala->Val	14 (25,5)
		91	Ser->Pro	2 (3,6)
		94	Asp->Ala	6 (10,9)
			Asp->Gly	23 (41,9)
			Asp-> Asn	1 (1,8)
				5 (9,1)
	88	Gly->Cys	1 (1,8)	
	102	Pro->His	1 (1,8)	
<i>gyrB</i>	485	Arg->Leu	1 (1,8)	
	486	Ser->Fla	1 (1,8)	
Всего: 55 (100,0)				
Аминогликозиды	<i>rrs</i>	1401	A->G	17 (26,2)
	<i>eis</i>	10	G->A	22 (33,8)
		12	C->T	4 (6,2)
		13	A->G	1 (1,5)
		14	C->T	14 (21,5)
		37	G-> T	7 (10,8)
Всего 65 (100,0)				
Этамбутол	<i>embB</i>	306	Met->Val	58 (55,8)
			Met-Ile1	6 (5,8)
			Met-> Ile2	5 (4,8)
		354	Asp->Ala	5 (4,8)
		406	Gly->Ala	6 (5,8)
			Gly->Ser	4 (3,8)
		497	Gly->Asp	1 (0,9)
			Gly->Arg	16 (15,4)
			3 (2,9)	
Всего 104 (100,0)				

Определение генотипической принадлежности изолятов на основе SNP анализа позволило установить принадлежность 147 (80,8%) изолятов к генетической группе Beijing, из них 72 изолята (49,0%) принадлежали кластеру Beijing B0. Остальные выявленные генотипы: Ural – 10 (5,5%), LAM – 11 (6,0%), Haarlem – 4 (2,2%). У 10 (5,5%) изолятов генотип определить не удалось. Таким образом, среди выделенных из операционного материала МБТ

доминируют представители генотипа Beijing, половина из которых приходится на кластер B0, что коррелирует с данными о встречаемости данного генотипа в РФ [6].

#### Заключение

Молекулярно-генетические методы исследования имеют большую разрешающую способность по

**Таблица 3. Сопоставление результатов определения ЛЧ МБТ разными методами**

**Table 3. A comparison of the results of determination of drug sensitivity of MBT by different methods**

Препарат	Биочип уст./чувст.	МАК уст./чувст.	Совпадение, %
H	31/0	31/0	100,0
R	30/1	31/0	96,8
E	26/5	15/16	64,5
FQ	13/18	19/12	80,6
Ag	19/12	18/13	96,8
Всего культур	31		
Препарат	ПЦР-РВ уст./чувст.	МАК уст./чувст.	Совпадение, %
H	10/1	8/3	81,8
R	9/2	9/2	100,0
FQ	6/5	8/3	81,8
Всего культур	11		

*Примечание:* МАК – метод абсолютных концентраций

сравнению с культуральными методами и позволяют выявить МБТ из операционного материала и установить их ЛУ в 5 раз чаще. Кроме того, молекулярно-генетические методы диагностики сокращают время выявления ЛУ МБТ, что позволяет своевременно скорректировать режим химиотерапии у пациентов в послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Белоусова К. В., Кравченко М. А., Бердников Р. Б., Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И. Сравнительный анализ клинически значимых биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резцированных участков легких и респираторного материала // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 9 (ч. 11). – С. 2452-2455.
- Бобровская К. В., Кравченко М. А., Бердников Р. Б. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, полученных из мокроты и операционного материала больных с туберкулемами легких // *Уральский медицинский журнал*. – 2013. – № 2 (107). – С. 50-53.
- Елькин А. В. Послеоперационные рецидивы туберкулеза легких: факторы риска, хирургическое лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000.
- Зетов А. Ш. Эффективность хирургического лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // *Вестник хирургии Казахстана*. – 2010. – № 3. – С. 71-72.
- Лаптев А. Н., Каратыш М. И. Отдаленные результаты раннего применения экстраплевральной торакопластики в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // *Медицинская панорама, Белорусский государственный медицинский университет*. – г. Минск. – 2010. – № 9. – С. 14-16.
- Маничева О. А., Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Барнаулов А. О., Догонадзе М. З., Оттен Т. Ф., Вишневецкий Б. И. Лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // *Инфекция и иммунитет*. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 341-348.
- Некрасов Е. В., Янова Г. В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно-лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. – 2011. – № 2. – С. 75-77.

Анализ операционного материала больных туберкулезом легких на биочипах позволил обнаружить широкий спектр мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с ЛУ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам и этамбутолу, и продемонстрировал преобладание мутаций в 531-м кодоне гена *rpoB* (Ser->Leu) в 86,4%, в 315-м кодоне гена *katG* [Ser->Thr(1)] в 90,8%, в 94-м кодоне (Asp->Gly) в 41,9%, в 306 кодоне гена *embB* (Met->Val) в 55,8%, а также в гене *rrs* в 26,2% (a1401g), в гене *eis* – в 33,8% (g10a) случаев.

Анализ показал высокий уровень корреляции результатов молекулярно-генетических и культуральных тестов устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам при исследовании легочного резекционного материала.

Использование тест-системы «ТБ-ТЕСТ» позволило выявить доминирование генотипа Beijing (80,8%) у больных данной когорты.

Сочетание использования разных молекулярно-генетических методов (ТБ-ТЕСТ и ПЦР-РВ) в зависимости от количества ДНК в образце позволяет повысить информативность исследования диагностического материала.

Таким образом, определение ЛУ МБТ из резцированных участков легких является наиболее клинически обоснованным при использовании молекулярно-генетических методов.

## REFERENCES

- Belousova K.V., Kravchenko M.A., Berdnikov R.B., Vakhrusheva D.V., Skornyakov S.N., Eremeeva N.I. Comparative analysis of clinically valuable biological properties of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from lung surgical specimens and respiratory samples. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 9, p. 11, pp. 2452-2455. (In Russ.)
- Bobrovskaya K.V., Kravchenko M.A., Berdnikov R.B. Drug susceptibility of tuberculosis mycobacteria isolated from sputum and surgical specimens of patients with pulmonary tuberculomas. *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, no. 2 (107), pp. 50-53. (In Russ.)
- Elkin A.V. *Posleoperatsionnye retsidivy tuberkulyoza lyogkikh: faktory riska, khirurgicheskoe lechenie*. Diss. dokt. med. nauk. [Post-surgery relapses of pulmonary tuberculosis: risk factors, surgical treatment. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2000.
- Zetov A.Sh. Efficacy of surgical treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Vestnik Khirurgii Kazakhstana*, 2010, no. 3, pp. 71-72. (In Russ.)
- Laptev A.N., Karatysh M.I. Postponed results of early extrapleural thoracoplasty in the integral treatment of pulmonary infiltrate tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Meditsinskaya Panorama, Belorusskiy Gosudarstvennyy Meditsinskiy Universitet, Minsk*, 2010, no. 9, pp. 14-16. (In Russ.)
- Manicheva O.A., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Barnaulov A.O., Dogonadze M.Z., Otten T.F., Vishnevskiy B.I. Drug resistance, viability and virulence of *in vitro* strains of *Mycobacterium tuberculosis* belonging to various genotypes. *Infektsiya I Immunitet*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 341-348. (In Russ.)
- Nekrasov E.V., Yanova G.V. Results of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten VSNTS SO RAMN*, 2011, no. 2, pp. 75-77. (In Russ.)

8. Носова Е. Ю., Хахалина А. А., Исакова А. И. и др. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридационного анализа на биочипах // Туб. и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 24-33.
9. Приказ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 11.
10. Савенков Ю. Ф., Хмель О. В., Корпусенко И. В. и др. Эффективность хирургического этапа лечения больных с мультирезистентным туберкулезом легких // Украинский пульмонологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 69-72.
11. Стрелис А. К., Стрелис А. А., Анастасов О. В. и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS // Бюллетень сибирской медицины. – № 1. – 2009. – С. 85-93.
12. Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Нарвская О. В., Скорняков С. Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 60-65.
13. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015.
14. Park Y., Ryou S., Lee S. et al. Correlation of the phenotypic ethambutol susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* with embB gene mutations in Korea // J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 529-534.
15. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50, № 5. – P. 1900-1902.
8. Nosova E.Yu., Khakhalina A.A., Isakova A.I. et al. Simultaneous testing of genetic determinants of extensive drug resistance and genotyping of *M. tuberculosis* using hybridization analysis with biochips. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2016, no. 2, pp. 24-33. (In Russ.)
9. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation, Annex 11. (In Russ.)
10. Savenkov Yu.F., Khmel O.V., Korpusenko I.V. et al. Efficacy of the surgical stage of treatment in the patients with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Ukrainskiy Pulmonologicheskii Zhurnal*, 2010, no. 4, pp. 69-72. (In Russ.)
11. Strelis A.K., Strelis A.A., Anastasov O.V. et al. Efficiency of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis within DOTS PLUS Program. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, no. 1, 2009, pp. 85-93. (In Russ.)
12. Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Narvskaya O.V., Skorniyakov S.N. Specific genetic features of *Mycobacterium tuberculosis* in Ural Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 8, pp. 60-65. (In Russ.)
13. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2015.
14. Park Y., Ryou S., Lee S. et al. Correlation of the phenotypic ethambutol susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* with embB gene mutations in Korea. *J. Med. Microbiol.*, 2012, vol. 61, no. 4, pp. 529-534.
15. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1900-1902.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии –  
филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,  
620039, г. Екатеринбург,  
ул. 22-го Партсъезда, д. 50.  
Тел.: 8 (343) 333-44-66.

**Белуцова Ксения Валерьевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
E-mail: kbobrovskaya@mail.ru

**Умпелева Татьяна Валерьевна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
E-mail: tumpeleva@ya.ru

**Еремеева Наталья Ивановна**

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник,  
заведующая отделением микробиологии  
и ПЦР-диагностики.  
E-mail: eremeevani@ya.ru

**Голубева Людмила Андреевна**

младший научный сотрудник, врач-бактериолог.  
E-mail: golubeva.luda2010@yandex.ru

**Ботева Татьяна Юрьевна**

врач-бактериолог.

## FOR CORRESPONDENCE:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute –  
a Branch of National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
50, XXII Parts "ezda St., Yekaterinburg, 620039.  
Phone: +7 (343) 333-44-66.

**Ksenia V. Belousova**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: kbobrovskaya@mail.ru

**Tatiana V. Umpeleva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: tumpeleva@ya.ru

**Natalya I. Eremeeva**

Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher,  
Head of Department for Microbiology  
and PCR Diagnostics.  
Email: eremeevani@ya.ru

**Ljudmila A. Golubeva**

Junior Researcher, Bacteriologist.  
Email: golubeva.luda2010@yandex.ru

**Tatiana Yu. Boteva**

Bacteriologist.

**Вахрушева Диана Владимировна**

кандидат биологических наук,  
заведующая лабораторией диагностических  
и экспериментальных методов исследования.  
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

**Diana V. Vakhrusheva**

Candidate of Biological Sciences,  
Head of Laboratory for Diagnostic  
and Experimental Testing Techniques.  
Email: vakhrusheva@urniif.ru

Поступила 15.10.2018

Submitted as of 15.10.2018