

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ЭПИДЕМИОЛОГОВ,
МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ

ООО «С-ИНФО»

ЖУРНАЛ МИКРОБИОЛОГИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИММУНОБИОЛОГИИ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор Б. Ф. СЕМЕНОВ

Ю. В. АНАНЬИНА, В. М. БОНДАРЕНКО (заместитель главного редактора), Н. И. БРИКО,
О. В. БУХАРИН, А. А. ВОРОБЬЕВ, Ю. В. ВЕРТИЕВ, А. Л. ГИНЦБУРГ, С. Г. ДРОЗДОВ,
Л. В. КОВАЛЬЧУК, В. Ю. ЛИТВИН (ответственный секретарь), В. В. МАЛЕЕВ, М. И. МИ-
ХАЙЛОВ, А. А. МОНИСОВ, М. И. НАРКЕВИЧ, Г. Г. ОНИЩЕНКО, В. И. ПОКРОВСКИЙ,
Р. И. СЕПИАШВИЛИ, В. П. СЕРГИЕВ, В. В. СЕРГЕЕВ (ответственный секретарь), Ю. П. СО-
ЛОДОВНИКОВ, А. А. ТОТОЛЯН, Н. Н. ФИЛАТОВ, Н. Д. ЮЩУК

Научный редактор: Р. М. ТЕМПЕР

Двухмесячный научно-практический журнал

Основан в 1924 г.

1

январь—февраль

МОСКВА 2005

«С-ИНФО»

- «Бубо-Кок» при иммунизации детей против дифтерии, столбняка, коклюша и вирусного гепатита В. V, 58 — 62.
- Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Иванов Г.Я., Шкурупий В.А. Взаимосвязь активности гепатита, фиброза печени и иммунного статуса у детей с хроническим вирусным гепатитом В + С. II, 50 — 56.
- Хабиб О.Н., Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Детекция молекулярных маркеров бактерий в ткани клапанов сердца в норме и при патологии с применением метода газовой хроматографии и масс-спектрометрии. III, 62 — 68.
- Хватов В.Б., Меньшиков Д.Д., Меньшикова Е.Д. Иммунологические методы в диагностике и лечении нозокомиальных пневмоний. II, 106 — 109.
- Худякова Н.Е., Новиков В.В., Кравченко Г.А., Иванова Н.И., Птицына Ю.С., Носов Н.Н. Уровень растворимых антигенов HLA I и II классов в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных лиц. I, 42 — 45.
- Черкасова Л.В., Тибекин А.Т., Зайцев Б.Е., Берглезова Л.Н., Солодовников Ю.П., Лыткина И.Н. Этиологическая структура эпидемических вспышек кишечных инфекций в Москве в 1993 — 2002 гг. I, 102 — 105.
- Чернуха М.Ю., Ковтун В.П., Николаева Т.Н., Шагинян И.А., Гинцбург А.Л. Разработка модели персистирующей инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* и бактериями комплекса *Burkholderia sensu lato*. II, 14 — 20.
- Чернядьев А.В. Оценка морфологической структуры популяции *Yersinia pestis* (штамм EV) на этапах приготовления чумной живой вакцины. VI, 43 — 47.
- Чулук Т.А., Каверина К.Г., Шумова С.Л., Мацулевич Т.В., Дорошенко Е.О. Коррекция дисбактериозов кишечника у пожилых больных с использованием бифидумбактерина при разных способах введения. II, 76 — 78.
- Чупринина Р.П., Алексеева И.А. Оценка стабильности стандарта коклюшной вакцины ОСО-3. V, 68 — 71.
- Шереметьева Ю.В., Госманов Р.Г., Салмаков К.М., Госманов Н.Р. Иммунобиологические свойства сибиреязвенных вакцинных штаммов Ланге столетней давности. II, 87 — 88.
- Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Хазова Т.Г., Fournier P.-E., Raoult D. Обнаружение *Rickettsia hulinii* в клещах *Haemaphysalis concinna* на территории России. II, 26 — 29.
- Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Ястребов В.К., Шайман М.С., Fournier P.-E., Raoult D. Генетическая идентификация риккетсий групп клещевой пятнистой лихорадки, изолированных в очагах клещевого риккетсиоза. V, 43 — 48.
- Шустов А.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Гаврилова И.В., Акинфеева Л.А., Ракова И.Г., Алешина М.В., Букин В.Н., Орловский В.Г., Беспалов В.С., Zelicoff A.P., Нетесов С.В. Встречаемость маркеров, распределение генотипов и факторы риска вирусного гепатита С среди некоторых групп населения Новосибирской области. V, 20 — 25.

ХРОНИКА

- Мионов А.Ю., Воробьев А.А. Научно-практическая конференция «Проблемы урогенитальных инфекций: диагностика, профилактика и лечение». I, 109.
- Мионов А.Ю., Воробьев А.А. II Всероссийская учебно-научно-методическая конференция ведущих кафедрами микробиологии с вирусологией и иммунологией высших медицинских учебных заведений. I, 110 — 111.
- IV Межгосударственная научно-практическая конференция «Современные технологии в диагностике особо опасных инфекционных болезней» (30.09 — 02.10.2003, Саратов). IV, 124 — 125.
- Информация о межведомственном совещании по проблемам санитарно-эпидемиологической охраны территории Российской Федерации (02 — 03.10.2003, Саратов). IV, 125.

ЮБИЛЕИ

- К 60-летию Рахима Мусаевича Хаитова. I, 115.
- К 70-летию Черкасского Бениамина Лазаревича. I, 116.
- К 75-летию Валентина Ивановича Покровского. II, 125.
- Наталии Николаевне Беседновой — 70 лет. VI, 126.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МИКРОБИОЛОГИЯ

MICROBIOLOGY

- Гулий О.И., Игнатов О.В., Маркина Л.Н., Шеголев С.Ю., Бунин В.Д., Игнатов В.В. Изменение электрофизических свойств клеток *Escherichia coli* K-12 при действии канамицина и тетрациклина 3
- Ряпис Л.А., Филатов Н.Н., Салова Н.Я., Сизых Е.В., Герасимов А.Н., Светоч Э.А., Степаншин Ю.Г., Баннов В.А., Ерусланов Б.В., Борзенков В.Н., Храмов М.В., Гусев В.В. Характеристика штаммов *Escherichia coli* O157:H7, изолированных на территориях центрального федерального округа .. 7
- Николаевский В.В., Drobniowski F.A., Brown T.J., Балабанова Я.М., Ruddy M., Федорин И.М., Бажора Ю.И. Мутации, связанные с лекарственной устойчивостью, у *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Самарской области 11
- Guly, O.I., Ignatov, O.V., Markina, L.N., Shchegolev, S.Yu., Bunin, V.D., Ignatov, V.V. Changes in electrophysical properties of *Escherichia coli* cells K-12 under the action of kanamycin and tetracycline
- Ryapis, L.A., Filatov, N.N., Salova, N.Ya., Sizykh, E.V., Gerasimov, A.N., Svetoch, E.A., Stepanshin, Yu.G., Bannov, V.A., Yerusanov, B.V., Borzenkov, V.N., Khramov, M.V., Gusev, V.V. Characterization of *Escherichia coli* strains O157:H7, isolated on the territories of the Central Federal District
- Nikolaevsky, V.V., Drobniowski, F.A., Brown, T.J., Balabanova, Ya.M., Ruddy, M., Fedorin, I.M., Bazhora, Yu.I. Mutations linked with antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, isolated from tuberculosis patients in the Samara region

- Escherichia coli O157:H7 on pulsed-field gel electrophoresis profiles. *Ibid.* 2002, 40: 3079 — 3081.
- Izumiya H., Terajima J., Wada A. et al. Molecular typing of enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 isolates in Japan by using pulsed-field electrophoresis. *Ibid.* 1997, 35 (7): 1675 — 1680.
- Karch H., Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting Shiga-toxin producing Escherichia coli O157:H7 strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. *Ibid.* 2001, 39 (6): 2043 — 2049.
- Kudva I.T., Evans P.S., Perna N.T. et al. Strains of E. coli O157:H7 differs primarily by insertions or deletions, not single-nucleotide polymorphisms. *J. Bacteriol.* 2002, 184 (7): 1873 — 1879.
- Kudva I.T., Sheikh N., Tar P.I. Escherichia coli O157:H7 shiga toxin-encoding bacteriophages: integrations, excisions, truncations, and evolutionary implications. *Ibid.* 2003, 185 (12): 3596 — 3605.
- Noler A.C., McEllistrem M.C., Stine O.C. et al. Multilocus sequence typing reveals a lack diversity among Escherichia coli O157:H7 isolates that are distinct by pulsed-field gel electrophoresis. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41 (2): 675 — 679.
- Perna N.T., Plunkett G., Burland V. et al. Genome sequence of enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. *Nature.* 2001, 25 (408): 529 — 533.
- Riley L.W., Remis R.S., Helgerson L.D. et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype. *N. Engl. J. Med.* 1983, 308: 681 — 685.
- Sheikh N., Tarr P.I. Escherichia coli O157:H7 shiga toxin-encoding bacteriophages: integrations, excisions, truncations, and evolutionary implications. *J. Bacteriol.* 2003, 185 (12): 3596 — 3605.
- Talan D.A., Morgan G.A., Newdow M. et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of Escherichia coli O157:H7 and other enteropathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2001, 32: 573 — 580.
- Tenover F.C., Albert R.D., Goering R.V. et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33 (9): 2233 — 2239.
- Whittam T.S., Wachsmuth I.K., Wilson R.A. Genetic evidence of clonal descent of Escherichia coli O157:H7 associated with hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *J. Infect. Dis.* 1988, 157: 1124 — 1133.

Поступила 10.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

В.В. Николаевский, F.A. Drobniowski,
T.J. Brown, Я.М. Балабанова, M. Ruddy,
И.М. Федорин, Ю.И. Бажора

V.V. Nikolaevsky, F.A. Drobniowski,
T.J. Brown, Ya.M. Balabanova, M. Ruddy,
I.M. Fedorin, Yu.I. Bazhora

МУТАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, У MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

MUTATIONS LINKED WITH ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ISOLATED FROM TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE SAMARA REGION

Государственный медицинский университет, Одесса, Украина; HPA Mycobacterial Reference Unit, King's College Hospital (Dulwich), London, UK; Областной противотуберкулезный диспансер, Самара

State Medical University, Odessa, Ukraine; HPA Mycobacterial Reference Unit, King's College Hospital (Dulwich), London, UK; Regional Antituberculosis Dispensary, Samara, Russia

На 234 изолятах *M. tuberculosis* методами обратной гибридизации с олигонуклеотидными пробами и секвенирования участков генов показан преимущественный вклад в развитие устойчивости к рифампицину и изониазиду мутаций в 531 кодоне гена *rpoB* (90,0%) и в 315 кодоне гена *katG* (92,9%) соответственно. Уровни первичной устойчивости микобактерий к рифампицину, изониазиду и мультирезистентности по данным молекулярно-генетического анализа составили соответственно 41,0%, 57,7% и 37,2%. Совпадение результатов бактериологического и молекулярно-генетического анализа лекарственной устойчивости изолятов составило 90,4% и 95,3% для изониазида и

A total of 234 *M. tuberculosis* isolates were used to demonstrate the leading role of mutations in, respectively, codon 531 of gene *rpoB* (90,0%) and codon 315 of gene *katG* (92,9%), in the development of resistance to rifampicin and isoniazid by the methods of reverse hybridization with oligonucleotide probes and the sequencing of gene stretches. The levels of primary resistance of *M. tuberculosis* to rifampicin, isoniazid and multiresistance, according to the molecular-genetic analysis, were 41.0%, 57.7% and 37.2% respectively. The coincidence of the results of the bacteriological and molecular-genetic analyses of the antimicrobial resistance of the isolates was 90.4% and 95.3% for isoniazid and rifampicin respectively. The prevalence

рифампицина соответственно. Превалирование отдельных типов мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, при значительном распространении штаммов семейства Beijing в регионе может свидетельствовать об ограниченном количестве клонов *M.tuberculosis*, циркулирующих в регионе.

Журн. микробиол., 2005, № 1, С.11—16.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, молекулярно-генетическая диагностика

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве стран СНГ, Балтии и ряда других стран Восточной Европы наблюдается высокий уровень заболеваемости туберкулезом. В России заболеваемость достигла максимальных величин в 2000 г. (90,7/100 000) [3], в 2001 — 2002 гг. отмечалось некоторое снижение заболеваемости, главным образом за счет уменьшения числа новых случаев туберкулеза, выявляемых в пенитенциарной системе. Аналогичная ситуация наблюдается в Украине (заболеваемость в 2001 г. составила 68,6/100 000) [4], странах Балтии, Закавказья и Средней Азии [9].

Одной из основных причин данной эпидемической ситуации является распространение резистентных и мультирезистентных (по меньшей мере, одновременно к изониазиду и рифампицину) штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Вспышки туберкулеза, вызванные множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) описаны в последнее время в США [5], Великобритании и ряде других европейских стран. Однако распространение МЛУ ТБ остается в этих странах пока невысоким и не оказывает существенного влияния на ситуацию по туберкулезу [9].

Достоверная информация о распространении лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis* на территории России, Украины и других стран СНГ практически отсутствует. Согласно данным немногочисленных микробиологических исследований [1, 8, 14], уровень первичной устойчивости культур *M.tuberculosis* хотя бы к одному препарату составляет в России до 25% и более. В Киеве уровень туберкулеза, вызванного мультирезистентными штаммами, по предварительным данным, составил около 14% [2]. Высокая доля лекарственно-устойчивых штаммов может являться одной из причин высокой заболеваемости и смертности от ТБ из-за менее эффективной терапии.

В настоящее время определение антибиотикочувствительности выделенных

of individual types of mutations, linked with antimicrobial resistance, in the presence of a considerable spread of strains of the family Beijing in the region may be indicative of the limited number of *M.tuberculosis* clones circulating in the region.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2005, No. 1, P. 11—16

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobial resistance, molecular-genetic diagnostics

штаммов в России, Украине и других странах СНГ, как правило, основано на бактериологическом методе. Бактериологический метод признан международным «золотым стандартом», однако его недостатком является трудоемкость, к тому же результаты становятся известными не ранее, чем через 6 — 8 недель.

В настоящее время все больший интерес вызывают молекулярно-генетические методы идентификации микобактерий и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Как известно, формирование устойчивости к основным препаратам вовлечены не менее 11 генов, мутации в которых способствуют развитию лекарственной устойчивости [10]. Наиболее важным с клинической точки зрения является определение устойчивости к 2 основным препаратам — рифампицину и изониазиду. Показано, что более 95% фенотипически устойчивых к рифампицину штаммов микобактерий обладают мутациями в гене *groV*, кодирующем β -субъединицу РНК-полимеразы. Мутации сосредоточены в коротком участке длиной 81 п.н. Устойчивость к изониазиду чаще всего (более 75% случаев) обусловлена мутациями в гене *katG* и гораздо реже — в генах *inhA* (около 10%) и *ahpC* [13]

Необходимо отметить, что территориальное распределение различных типов мутаций неравномерно. Наиболее распространены одиночные замены аминокислот в 531 и 526 кодонах гена *groV*, однако, например, в Мексике и Венгрии преобладали мутации в кодонах 511 и 516 соответственно [6, 7]. Распространенность различных мутаций в данном регионе является важным фактором, обуславливающим специфичность и эффективность тех или иных молекулярных тест-систем диагностики лекарственной устойчивости.

Целью работы был анализ мутаций в генах, ассоциированных с развитием устойчивости к рифампицину и изониазиду культур *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Самарской обла-

сти методами дот-гибридизации с олигонуклеотидными пробами и секвенирования фрагментов генов.

Исследование проводилось в рамках Российско-Британского проекта «Лекарственная устойчивость в Российской Федерации: микробиологический и эпидемиологический анализ лекарственной устойчивости и поддержка противотуберкулезной службы в Российской Федерации», финансируемого Министерством международного развития Великобритании при участии Самарской областной противотуберкулезной службы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 234 клинических изолята *M. tuberculosis*, выделенных от больных в гражданском и тюремном секторах Самарской области в 2001 — 2002 гг. Материал был получен из 14 районных и городских противотуберкулезных диспансеров и межрегиональной противотуберкулезной тюремной больницы. Каждый больной был опрошен согласно специальной анкете, что позволило собрать эпидемиологический и клинический анамнез, стратифицировать впервые выявленных и хронических больных и в дальнейшем проанализировать первичную и приобретенную устойчивость.

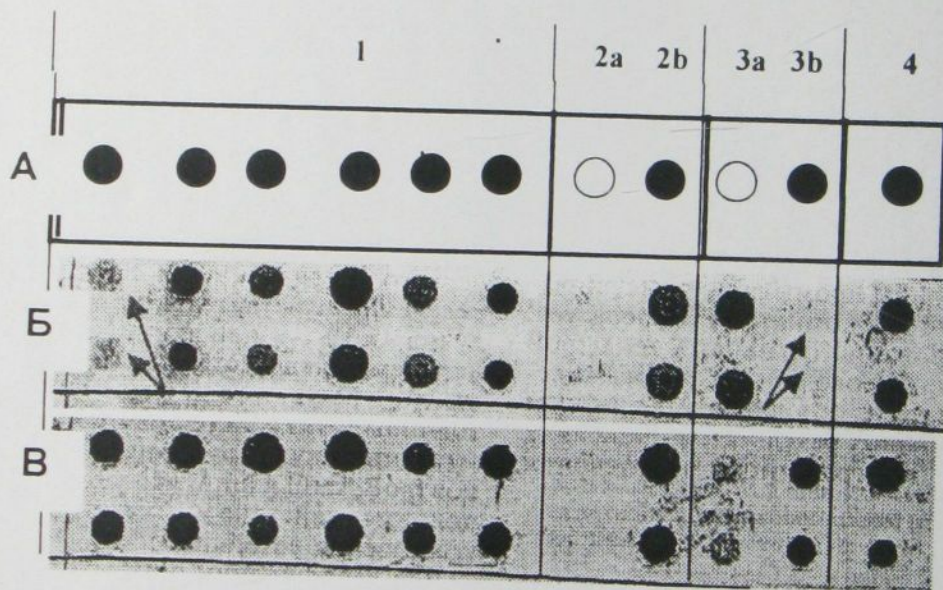
Выделение, культивирование и идентификация микобактерий проводили тради-

ционными методами на среде Левенштейна — Йенсена. Определение чувствительности к изониазиду и рифампицину проводили на плотных питательных средах методом пропорций.

Используемый в работе метод основан на амплификации фрагментов генов *groV*, *katG*, *inhA*, в которых наиболее часто встречаются мутации, обуславливающие резистентность к рифампицину и изониазиду, с последующей гибридизацией продуктов амплификации с нормальными и мутантными олигонуклеотидными пробами, иммобилизованными на нейлоновых мембранах [8]. Для визуализации результатов использовалась система стрептавидин-биотин-щелочная фосфатаза.

Выделение ДНК из культур микобактерий проводили методом лизиса при нагревании с последующей депротеинизацией хлороформом [15]. Полученный препарат ДНК (грубый клеточный лизат) использовался в качестве матрицы в ПЦР.

Мультиплексную ПЦР (одновременная амплификация фрагментов генов *groV*, *katG*, *inhA*) проводили в объеме 20 мкл с помощью 3 пар биотин-меченных праймеров. Реакционная смесь включала 2 мкл 10x ПЦР-буфера (Bioline, Великобритания), 0,5 ед Taq-полимеразы (Bioline, Великобритания), по 0,5 мкл каждого из четырех нуклеотидтрифосфатов (2мМоль, Bioline, Великобритания), по 20 мкМоль



— способ нанесения проб на мембрану и интерпретация результатов.

— схема нанесения проб на мембрану: 1 — пробы для выявления мутаций в гене *groV*, 2 — мутантная (а) и нормальная (б) пробы для гена *katG*, 4 — проба контроля проявления окраски. Б — проявленная мембрана мультирезистентного штамма. Стрелками обозначены мутации в гене *groV* (отсутствие гибридизации с пробой, соответствующей кодону 531) и *katG* (отсутствие гибридизации с нормальной пробой и наличие ее с пробой, соответствующей мутации в 315 кодоне). В — проявленная мембрана штамма дикого типа (чувствительного к препаратам). Мутации в генах *katG*, *inhA* отсутствуют.

проводили на амплификаторе Perkin
700 по следующей программе: 3 мин
циклов: 15 сек 95°C, 30 сек 65°C,
72°C; 5 мин 72°C и хранение при

гибридизации использовали полосо-
новою мембрану («Osmonics»),
а которую в определенном порядке
ли олигонуклеотидные пробы
Для выявления мутаций, ассоции-
ых с устойчивостью к рифампици-
меняли 6 зондов, соответствующих
ьным нуклеотидным последова-
тям кодонов 511 — 515 (зонды 1 —
(зонд 5) и 531 (зонд 6) гена *groV*.
еделения мутаций, ассоциирован-
стойчивостью к изониазиду, ис-
гали по одной нормальной и одной
ной пробе, соответствующим наи-
аспространенным мутациям в ге-
katG (315 кодон) и *inhA* (280 кодон).
анесения и высыхания проб мем-
подвергали облучению УФ-светом
никновения сшивок между ДНК и
лом мембраны.

идизацию с продуктами амплифи-
проводили в пластиковых пробир-
емом 2 мл в растворе 5xSSPE; 0,5%
и температуре 72°C в гибриди-
й печи при вращении на протяже-
минут. После гибридизации мемб-
ажды промывали в растворе 0,1M
M NaCl, pH=7,5 и инкубировали
е 20 мин в растворе блокирующе-
ента (Roche, Germany) с добавле-
ептавидина, конъюгированного со
ой фосфатазой 1:100 (Streptavidin-
Phosphatase Conjugate, BioGenex,
Проявление окраски проводили в
е NBT-BCIP 75мг/мл (USB, Clevel-
A) в светонепроницаемом контей-
ембраны промывали и высушива-
здухе при комнатной температуре.
енирование фрагмента гена *groV*
81 п.н. проводили на автоматичес-
венаторе генов Beckman Coulter
0. Анализ результатов проводили
цью программного обеспечения
тора.

УЛЬТАТЫ

золяты микобактерий, кроме од-
ктериологически были идентифи-
ы как *M.tuberculosis*. Один изолят
нтифицирован как *M.fortuitum*.
иплексная амплификация фраг-
енов *groV*, *katG* и *inhA* проведена
о для всех культур *M.tuberculosis*.
атом амплификации являлись 3

области, по данным молекулярно-генетического ана-
лиза

Наличие мутаций	Изоляты от первичных больных (N=78)	Изоляты от хронических больных (N=156)
Мутаций, ассоц. с устойч. к рифампицину (в гене <i>groV</i>)	32 (41,0%)	88 (56,4%)
Мутации, ассоц. с устойч. к изониазиду (в генах <i>katG</i> и <i>inhA</i>)	45 (57,7%)	122 (78,2%)
Мутации, ассоц. с устойч. к обоим препаратам (в генах <i>groV</i> , <i>katG</i> и/или <i>inhA</i>)	29 (37,2%)	87 (55,8%)

фрагмента длиной 250, 150 и 140 пар нук-
леотидов, наличие которых контролиро-
вали электрофорезом в 2,0% агарозном
геле, окрашенном бромистым этидием.
Результаты молекулярно-генетического
анализа также оказались успешными для
всех изолятов *M. tuberculosis*. Проявлен-
ные мембраны и принципы интерпрета-
ции результатов представлены на рис.

Данные молекулярно-генетического
анализа свидетельствуют о высоком уров-
не устойчивости изолятов микобактерий,
выделенных в Самарской области, к ри-
фампицину и изониазиду (табл.).

Около 50% изолятов были мультирези-
стентными, обладая устойчивостью одно-
временно к изониазиду и рифампицину.
Определен высокий уровень первичной
устойчивости к изониазиду: около 60%
культур от больных, не получавших ранее
противотуберкулезную терапию, были ус-
тойчивы к этому препарату.

Выявлено совпадение результатов бак-
териологического и молекулярно-генети-
ческого анализа в 90,4% случаев при оп-
ределении чувствительности к изониази-
ду и в 95,3% — к рифампицину. В подав-
ляющем большинстве случаев при несо-
падении результатов у фенотипически ус-
тойчивых микобактерий не обнаружены
мутации в соответствующих участках ге-
нов *groV*, *katG* и *inhA*, что заставляет пред-
положить действие иных механизмов воз-
никновения устойчивости.

Для верификации результатов молеку-
лярной диагностики устойчивости к ри-
фампицину мы провели секвенирование
фрагмента гена *groV* у 7 изолятов, дл-
которых выявлено несовпадение результа-
тов генотипической и фенотипической
диагностики. По результатам секвениро-
вания у 2 изолятов в 81 п.н. фрагменте ген

(TTC→Leu,
(Leu→Pro, 5,
устойчивых)
менте гена н
Для оценк
пов мутаций
анализ мутац
чивостью к р
Обнаружен
чаев устойчи
ниазиду у изо
ской области
ным спектром
katG (AGC→
кодоне гена п
остальных му
сти был неве.
регистривова
изониазиду к
и кодонах 51
5,7% изолято
ну.
О Б С У Ж Д
Вклад отде
Витие устойчи
пицину в изо.
дом в Самарс
ся достаточно
ванным данн
мира с преим
шем мутаций
315 кодоне ге
ше преоблад
(531 кодон) и
ий в кодонах
раснее 8%), то
ская одноре
во, свидетель
ваши неболь
tuberculosis в относ
туляции. Это
расее опублик
ировании ш
Самарской об
ассоциирован
мутаций в код
ия ранее для С
раснее наши
Самарской об.
Секвениров
остельных у
фрагментов позво
достаточно
В (CTG→CC
рифампицин-у
в Европ
раша, доля
(10%), фен