

**ФТИЗИАТРИЯ
PHTHISIOLOGY**

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.2.13

УДК 616.24-002.5(571.560:616-076.4:611.018.54

Винокурова М.К. ¹, Догорова О.Е. ¹, Малогулова И.Ш. ², Павлова Е.С. ¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИЗОНИАЗИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

¹ ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» (677015, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93, Россия)

² Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, Россия)

Для изучения генотипов микобактерий туберкулёза (МБТ), циркулирующих в Республике Саха (Якутия), проведено молекулярно-генетическое исследование МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (аллель-специфическая ПЦР-РВ). При этом установлено преобладание среди МБТ генотипа семейства Beijing с резистентностью к изониазиду, обусловленной мутацией в гене *kat G*, в 10,3 % случаев в сочетании *kat G* и *inh A* и в 3,5 % случаев – только в гене *inh A*.

В работе исследовано изменение концентрации изониазида в сыворотке крови больных туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ при различных путях введения препарата – регионально лимфотропно, внутривенно капельно, внутримышечно, перорально. Забор крови производили через 1,5, 6 и 9 часов после введения препарата. Уровень и динамику изменения концентрации изониазида в сыворотке крови пациентов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) через определённые промежутки времени. Для изучения эффективности терапии пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с путями введения изониазида. В ходе исследования установлено, что при региональном лимфотропном введении изониазида в сыворотке крови в начальное время хотя и достигается наименьшая концентрация его 4,2 мг/л (в сравнении с внутривенным капельным, внутримышечным и пероральным – соответственно, 8,0, 12,5 и 17,1 мг/л), но и снижение концентрации происходит медленнее. При этом остаётся достоверно выше через 9 часов, чем при остальных путях введения – 2,2 мг/л против 0,8 мг/л при оставшихся путях введения препарата. Высокий терапевтический эффект лимфотропного введения препарата можно объяснить образованием локальной биозоны в местах инъекции с повышенной концентрацией изониазида в региональной лимфатической системе и медленным высвобождением препарата из очага в кровь, что способствует её медленной биотрансформации и длительному сохранению в нативном состоянии в организме.

Ключевые слова: микобактерии туберкулёза, генотипы, изониазид, пути введения препарата, высокоэффективная жидкостная хроматография

DETECTION OF SERUM ISONIAZID CONCENTRATION IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

Vinokurova M.K. ¹, Dogorova O.E. ¹, Malogulova I.S. ², Pavlova E.S. ¹

¹ Phthisiatry Research and Practice Center (ul. Petra Alekseeva 93, Yakutsk 677015, Russian Federation)

² Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (ul. Oyunskogo 27, Yakutsk 677013, Russian Federation)

To study *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) genotypes circulating in the Sakha Republic (Yakutia), molecular genetic analysis of multidrug-resistant MTB was performed using real-time PCR-test. The study showed predominance of Beijing genotype with resistance to isoniazid caused by mutations in *kat G* gene alone (86.2 %), in both *kat G* and *inh A* genes (10.3 %), or in *inh A* alone (3.5 %).

In this work, we studied variations in serum isoniazid concentration in patients with multidrug-resistant tuberculosis, using different routes of drug administration: regional lymphotropic, intravenous infusion (IV), intramuscular injection (IM), and oral. Blood samples were obtained 1.5, 6, and 9 hours after administration of the drug. Levels and variations of isoniazid serum concentrations were assessed at intervals, using high-performance liquid chromatography (HPLC). For assessing the efficiency of treatment, patients were divided to four groups according to isoniazid administration routes. The study established that serum isoniazid concentrations observed with regional lymphotropic administration, were initially the lowest (4.2 mg/L), compared to IV infusion, IM, and oral administration routes (8, 12.5, and 17.1 mg/L, respectively), but showed slower reduction of concentration. It was also noticed, that after

9 hours, the serum concentration of isoniazid was reliably higher in regional lymphotropic group, than in the rest of study groups (2.2 vs. 0.8 mg/L). Higher therapeutic effect of intralymphatic drug administration could be explained by the formation within the regional lymphatic network of a localized area around the site of injection containing enhanced concentration of isoniazid and allowing extended drug release into bloodstream, resulting further in prolonged drug biotransformation.

Key words: *mycobacterium tuberculosis; genotype; isoniazid; drug administration routes; high pressure liquid chromatography*

ВВЕДЕНИЕ

Современные методы быстрой молекулярно-генетической диагностики лекарственно-устойчивого туберкулёза основаны на определении полиморфизмов в генах возбудителя [1] и используются в клинической практике во многих странах мира. Кроме того, существуют многочисленные данные о взаимосвязи генотипов с клиническим течением болезни и терапевтическим эффектом. По результатам проведённых исследований генотип *Beijing* (Пекин) является преобладающим в популяции МБТ среди больных туберкулёзом с МЛУ возбудителя [3, 5]. По литературным данным, устойчивость к изониазиду обычно вызывается мутациями промоторов в генах *kat G* или *inh A* [4, 6, 9].

Адекватная химиотерапия больных, выделяющих МБТ с МЛУ, предусматривает назначение оптимальной комбинации химиопрепаратов резервного ряда. Однако набор препаратов резерва ограничен, а их противотуберкулёзная активность значительно уступает действию препаратов основного ряда. В этих условиях актуальным является новый взгляд на применение высокоэффективных противотуберкулёзных препаратов, таких, как изониазид, изменение путей их введения для направленной фармакокинетики лекарственного средства [2].

В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида с режимом химиотерапии для лечения больных туберкулёзом (ТБ) с МЛУ. В литературе описано двойное слепое рандомизированное исследование по применению высоких доз изониазида (16–18 мг/кг) в дополнение к препаратам второго ряда для лечения туберкулёза с МЛУ МБТ, при котором отмечалось в 2,37 раза более быстрое прекращение бактериовыделения по посеву через 6 мес. и улучшение по рентгенологической картине при отсутствии симптомов токсического действия изониазида [8]. Были работы, где описано применение изониазида, учитывая минимизацию токсических влияний метода регионарного лимфотропного введения у больных МЛУ-ТБ, при сохранённой чувствительности МБТ к высоким концентрациям препарата [10]. Так, прекращение бактериовыделения по методу микроскопии наблюдалось у 73,4 % больных, заживление деструктивных изменений лёгочной ткани – у 50,0 % через 6 мес. лечения. На основании вышеизложенного была сформулирована цель исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения препарата у больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 96 больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулёза (МБТ), получивших лечение по IV режиму химиотерапии (РХТ) в условиях специализированного отделения для лечения больных с МЛУ МБТ Научно-практического центра «Фтизиатрия». Пациенты были разделены на 4 группы: пациентам 1-й группы (32 чел.) изониазид вводили региональным лимфотропным путём, пациентам 2-й группы (28 чел.) – внутривенно капельно, 3-й группы (19 чел.) – внутримышечно, лица 4-й группы (17 чел.) получали изониазид перорально.

Для изучения молекулярно-генетической характеристики в образцах мокроты 126 больных туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК микобактерий туберкулёзного комплекса проведён метод ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «Амплитуб-РВ» (ЗАО «Синтол», Россия). Выявляли мутации в генах *kat G*, *ahp C*, *inh A* и *rpo B*, определяющие лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ к изониазиду и рифампицину с помощью набора реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ». Для определения генотипов *Beijing* и *non-Beijing* микобактерий туберкулёза методом ПЦР-РВ использовали набор «Амплитуб-Beijing» (ЗАО «Синтол», Россия). Реакции и цветовые каналы прибора: генотип *Beijing* МБТ – канал ROX, генотип *non-Beijing* МБТ на приборе АНК-32. Выявляли мутации в генах *kat G*, *ahp C* и *inh A*, определяющие лекарственную устойчивость МБТ к изониазиду. Были определены генотипы *Beijing* и *non-Beijing* микобактерий туберкулёза методом ПЦР-РВ. В исследуемой популяции МБТ с МЛУ, сполитипирование позволило выявить в 74,6 % (94 чел.) случаев присутствие генотипов семейства *Beijing*, остальные 25,4 % (32 чел.) определены как *non-Beijing*. Таким образом, в исследованных штаммах МБТ с МЛУ преобладал генотип семейства *Beijing* ($\chi^2 = 7,31$, $df = 1$, $p = 0,0068$). В результате исследований ДНК МБТ с МЛУ в 8 (6,4 %) образцах обнаружены изолированные мутации в генах *kat G* и *inh A*, устойчивые к изониазиду. Изолированные мутации в гене *rpo B* обнаружены в 4 (3,2 %) образцах. Наличие одновременной мутации в генах *kat G* и/или *inh A*, и *rpo B* выявлено в 110 (87,1 %) образцах. Чувствительными как к изониазиду, так и к рифампицину оказались 4 (3,2 %).

Таким образом, в исследованных штаммах МБТ с МЛУ преобладал генотип семейства *Beijing* ($\chi^2 = 7,31$, $df = 1$, $p = 0,0068$). В результате исследований ДНК МБТ с МЛУ в 8 (6,4 %) образцах обнаружены изолированные мутации в генах *kat G* и *inh A*, устойчивые к изониазиду. Изолированные мутации в гене *rpo B* обнаружены в 4 (3,2 %) образцах. Наличие одновременной мутации в генах *kat G* и/или *inh A*, и *rpo B* выяв-

лено в 110 (87,1 %) образцах. Чувствительными как к изониазиду, так и к рифампицину оказались 4 (3,2 %).

Как показывает таблица 1, из 118 случаев устойчивости к изониазиду, чаще резистентность обусловлена изолированной мутацией в гене *kat G* – в 86,2 % случаях, в гене *inh A* – только в 3,5 %, в сочетании мутаций в *kat G* и *inh A* – в 10,3 % случаях ($\chi^2 = 73,37$, $df = 2$, $p < 0,0001$).

Таблица 1
Характеристика спектра мутаций МБТ у больных деструктивным инфильтративным туберкулезом лёгких с МЛУ (n = 118)

Table 1
Characteristics of the spectrum of MTB mutations in patients with destructive infiltrative MDR pulmonary tuberculosis (n = 118)

Ген	Аминокислотные и нуклеотидные замены	Всего, абс. (%)
<i>katG 315</i>	Ser-Thr 1 AGC-ACC Ser-Asn AGC-AAC	102 (86,2)
<i>katG 315 + inhA</i>	Ser-Thr 1 AGC-ACC C(-15)T	12 (10,3)
<i>inhA</i>	C(-15)T	4 (3,5)

По результатам данного исследования, среди изолятов, полученных от пациентов преимущественно коренного населения Якутии, из всех обнаруженных мутаций, кодирующих устойчивость к изониазиду, наиболее часто встречаются мутации в гене *kat G 315 Ser-Thr 1 AGC-ACC*, значительно реже – в гене *inh A*.

Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных методом ВЭЖХ, проводили забор крови в определённое время – через 1,5 часа, через 6 часов и через 9 часов после введения лекарственного препарата различными путями. Результаты исследования расценивались по минимальным и максимальным терапевтическим концентрациям: от 0,2–1 мкг/мл до 10 мкг/мл, токсическая концентрация – более 20 мкг/мл (1 мкг/мл = 1 мг/л).

Для определения изониазида в сыворотке крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, аппаратом «Миллихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск). Метод не имеет конкурентов в фармацевтической и медицинской областях в отношении стероидных гормонов, антибиотиков, витаминов, белковых препаратов, лекарственных веществ и их метаболитов в биологических при диагностике заболеваний и определении скорости выведения лекарственных препаратов из организма с целью их индивидуальной дозировки. Методом ВЭЖХ проведено исследование 96 пациентам, определяли изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при региональном лимфотропном, внутримышечном, внутривенном, пероральном путях его введения, с интервалом в 1,5, 6 и 9 часов с момента введения препарата пациенту. Результаты исследования расценивались по минимальным и максимальным терапевтическим концентрациям: от 0,2–1 мкг/мл до 10 мкг/мл, токсическая концентрация – более 20 мкг/мл.

Химиотерапия пациентам в исследуемых группах проводилась по IV РХТ, согласно Приказам МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании

противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» и № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания», с учётом результатов тестов на лекарственную чувствительность, не менее пяти противотуберкулёзных препаратов (ПТП) к которым сохранена чувствительность, на срок не менее 6–8 мес.: [ZTrd Pto Cm/Km/Am Lfx] [E] [PAS]. В схему химиотерапии пациентов в соответствии с целью данного исследования дополнительно включили изониазид, вводимый различными путями. Изониазид назначали однократно в рекомендуемой суточной лечебной дозе 10 мг/кг при всех исследуемых путях введения.

Проведённое клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) Научно-практический центр «Фтизиатрия» (протокол № 10 от 10.12.2013 г.).

Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q1; Q3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных проводили забор крови в определённое время – через 1,5 часа (проба 1), через 6 часов (проба 2), через 9 часов (проба 3) – после введения лекарственного препарата различными путями: региональным лимфотропным (1), внутривенным капельным (2), внутримышечным (3), пероральным путями (4).

Как видно из таблицы 2, при региональной лимфотропной терапии через 1,5 часа после введения препарата отмечена концентрация изониазида 4,2 (3,4; 5,0) мг/л, через 6 часов – составила 3,1 (2,0; 4,2) мг/л, т.е. отмечается снижение концентрации в сыворотке крови на 27,5 (13,6; 41,4) %, через 9 часов – 2,2 (1,7; 2,7) мг/л, снижение составило 48,5 (39,6; 57,4) % от исходной концентрации.

При внутривенном введении изониазида через 1,5 часа концентрация препарата равняется 8,0 (5,3; 10,7) мг/л, через 6 часов концентрация препарата в сыворотке крови снизилась на 74,0 (63,7; 84,3) % и составила 2,2 (0,9; 3,5) мг/л, через 9 часов – на 84,3 (74,7; 89,7) % и составила 0,8 (0,2; 1,4) мг/л.

Анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови при внутримышечном введении показал, что через 1,5 часа достигается показатель 12,5 (9,4; 15,6) мг/л, через 6 часов от момента введения концентрация изониазида снижается на 79,0 (67,7; 90,3) % и достигает 2,4 (1,0; 3,8) мг/л, через 9 часов – дальнейшее снижение на 92,6 (88,6; 96,6) % от исходного уровня и составляет всего 0,8 (0,4; 1,2) мг/л.

Пероральное введение показало, что через 1,5 часа концентрация препарата достигла 17,1 (23,8; 10,3) мг/л, через 6 часов снизилась на 78,0 (66,3; 89,7) % и составила 2,2 (1,0; 3,4) мг/л, и через 9 часов

Таблица 2
Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л (Me (Q₁; Q₃))
Table 2
Change in the concentration of isoniazid in the blood serum under different routes of administration; mg/L (Me (Q₁; Q₃))

Время	Концентрация изониазида при различных путях введения, мг/л (Me (Q ₁ ; Q ₃))				p*
	1	2	3	4	
Проба 1	4,2 (3,4; 5,0)	8,0 (5,3; 10,7)	12,5 (9,4; 15,6)	17,1 (23,8; 10,3)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,030
Проба 2	3,1 (2,0; 4,2)	2,2 (0,9; 3,5)	2,4 (1,0; 3,8)	2,2 (1,0; 3,4)	p = 0,321
Проба 3	2,2 (1,7; 2,7)	0,8 (0,2; 1,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,6; 1,0)	p ₁₋₂ = 0,003 p ₁₋₃ = 0,005 p ₁₋₄ = 0,008
Снижение уровня концентрации изониазида, %					
Через 6 часов	27,5 (13,6; 41,4)	74,0 (63,7; 84,3)	79,0 (67,7; 90,3)	78,0 (66,3; 89,7)	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ = 0,002
Через 9 часов	48,5 (39,6; 57,4)	84,3 (74,7; 93,9)	92,6 (88,6; 96,6)	93,7 (89,2; 98,2)	p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001

Примечание. * – критерий Краскела – Уоллиса.

после введения препарата – снижение на 93,7 (89,2; 98,2) % и достигает 0,8 (0,6; 1,0) мг/л.

Через 1,5 часа выявлены достоверные отличия по концентрации изониазида в сыворотке – при лимфотропном пути введения в сравнении с внутримышечным и пероральным введениями, и внутривенно-капельного в сравнении с пероральным путем. Наименьшие концентрации изониазида в сыворотке крови больных зафиксированы при лимфотропном введении этого препарата, наибольшая при пероральном приеме. Через 6 часов после приема изониазида между различными путями введения достоверные различия содержания препарата в сыворотке крови не выявлены. При всех путях введения изониазида в сыворотке крови больных сохраняется терапевтическая концентрация препарата, но фиксируется тенденция к понижению его при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном путях введения по сравнению с лимфотропным введением.

Через 9 часов после приёма изониазида различными путями, отмечаются достоверные различия концентрации препарата в сыворотке крови при лимфотропном введении в сравнении с остальными группами наблюдения. Лимфотропный путь введения обеспечивает сохранение в сыворотке крови больных терапевтической концентрации изониазида, тогда как при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном введениях отмечается снижение концентрации препарата менее 1 мг/л. Таким образом, изониазид при всех методах введения через 1,5 часа достигает системного кровотока, и далее его концентрация зависит от метода введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По сравнению с другими методами введения изониазида, при лимфотропном введении установлена наименьшая концентрация его в сыворотке крови в начальное время и более постепенная тенденция его к снижению, которое через 9 часов остаётся достоверно выше, чем при остальных путях введения. Данное обстоятельство предполагает образование локальной

биозоны в местах инъекции с повышенной концентрацией изониазида в региональной лимфатической системе, и происходит медленное высвобождение препарата из очага в кровь, что способствует её медленной биотрансформации и длительному сохранению в нативном состоянии в организме. Положительный лечебный эффект внутривенного капельного введения объясняется тем, что при введении препарата в вены локтевого сгиба он с кровотоком поступает с начала в лёгкие, а затем в печень. При пероральном и внутримышечном методах введения, изониазид активно попадает в кровоток и печень, где практически полностью инактивируется, и предполагается, что в очаг поражения доставляется невысокая концентрация препарата.

Работа выполнена в рамках НИР «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС (Я) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учётом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития» Программы комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия), направленных на развитие её производительных сил и социальной сферы на 2016–2020 годы.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Владимирский М.А., Аляпкина Ю.С., Варламов Д.А., Алексеев Я.И., Шипина Л.К., Шульгина М.В., Домотенко Л.В., Быкадорова К.Р., Гащенко Н.Н., Ендоурова Л.Б., Иванова О.В., Ильина Е.А., Левкова О.А., Маркова Т.В., Наземцева В.П., Павлова Е.П., Полозов А.И., Шишкина Н.В. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулёза // Проблемы туберкулёза и болезней лёгких. – 2008. – № 4. – С. 38–44.

Vladimirskiy MA, Alyapkina YuS, Varlamov DA, Alekseev YaI, Shipina LK, Shul'gina MV, Domotenko LV,

Bykadorova KR, Gashchenko NN, Endourova LB, Ivanova OV, Il'ina EA, Levkova OA, Markova TV, Nazemtseva VP, Pavlova EP, Polozov AI, Shishkina NV. (2008). Use of real-time PCR method to determine and control the spread of drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis [Primenenie metoda P_TR v real'nom vremeni dlya opredeleniya i kontrolya za rasprostraneniem lekarstvenno-ustoychivyykh shtammov mikobakteriy tuberkuleza]. Use of real-time PCR method to determine and control the spread of drug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*, (4), 38-44.

2. Гаврильев С.С. Фармакотерапия туберкулёза и болезней органов дыхания. – Новосибирск, 2010. – 189 с.

Gavrilyev SS. (2010). Pharmacotherapy of tuberculosis and respiratory diseases [*Farmakoterapiya tuberkuleza i bolezney organov dykhaniya*]. Novosibirsk, 189 p.

3. Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Старкова Д.А., Нарвская О.В. Высокоразрешающее типирование штаммов генотипа *Beijing* Российской популяции *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 7. – С. 46–52.

Mokrousov IV, Vyazovaya AA, Starkova DA, Narvskaya OV. (2012). High resolution typing of *Mycobacterium tuberculosis* Russian population of *Beijing* strains [Vysokorazreshayushchee tipirovanie shtammov genotipa Beijing Rossiyskoy populyatsii *Mycobacterium tuberculosis*]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (7), 46-52.

4. Николаевский В.В., Балабанова Я.М., Миронова С.А., Концевая И.С., Игнатъева О.А., Чинкова Ю.Д., Симак Т.Г., Сабирова Н.М., Маломанова Н.А., Федорин И.М., Дробневски Ф. Чувствительность и специфичность молекулярно-генетической тест-системы HAIN MTBDRPLUS для экспресс-диагностики лекарственной чувствительности микобактерий туберкулёза на материале мокроты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 4. – С. 28–33.

Nikolaevskiy VV, Balabanova YM, Mironova SA, Kontsevaya IS, Ignat'eva OA, Chinkova YD, Simak TG, Sabirova NM, Malomanova NA, Fedorin IM, Drobniewski F. (2010). The sensitivity and specificity of the molecular genotype MTB DRPLUS assay (HAIN Lifescience GMBH, Germany) for rapid diagnosis of drug susceptibility in mycobacterium tuberculosis on sputum specimens [Chuvstvitel'nost' i spetsifichnost' molekulyarno-geneticheskoy test-sistemy HAIN MTBDRPLUS dlya ekspress-diagnostiki lekarstvennoy chuvstvitel'nosti mikobakteriy tuberkuleza na materiale mokroty]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (4), 28-33.

sifichnost' molekulyarno-geneticheskoy test-sistemy HAIN MTB DRPLUS dlya ekspress-diagnostiki lekarstvennoy chuvstvitel'nosti mikobakteriy tuberkuleza na materiale mokroty]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (4), 28-33.

5. Савилов Е.Д., Синьков В.В., Огарков О.Б. Эпидемиология туберкулёза на евро-азиатском континенте. Оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». – Иркутск, 2013. – 119 с.

Savilov ED, Sin'kov VV, Ogarkov OB. (2013). Epidemiology of tuberculosis in Eurasia. Estimation of Beijing genotype strain global circulation [*Epidemiologiya tuberkuleza na evro-aziatskom kontinente. Otsenka global'nogo dvizheniya shtammov genotipa «Pekin»*]. Irkutsk, 119 p.

6. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Данилов А.Н. Распространённость мутаций в генах *M. tuberculosis*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину, среди городского и сельского населения Саратовской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2015. – № 10. – С. 31–34.

Salina TY, Morozova TI, Danilov AN. (2015) Prevalence of mutations in the genes of *M. tuberculosis* coding the drug resistance to isoniazid and rifampicin among urban and rural populations of Saratov region [Rasprostranennost' mutatsiy v genakh *M. tuberculosis*, kodiruyushchikh lekarstvennyuyu ustoychivost' k izoniazidu i rifampitsinu, sredi gorodskogo i sel'skogo naseleniya Saratovskoy oblasti]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, (10), 31-35.

7. Introduction of new drugs and drug regimens for the management of drug resistant tuberculosis in South Africa: Policy framework. Version 1.0. (2015). 54 p.

8. Katiar S, Bihari KS, Prakash S. (2008). Randomized controlled trial of high-dose isoniazid for tuberculosis with MDR *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 12 (12), 139-145.

9. Niehaus AJ, Mlisana K, Gandhi NR, Mathema B, Brust JCM. (2015). High Prevalence of inhA promoter Mutations among Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS ONE*, 10 (9), e0135003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135003>

10. Swanson R. (2015). Isoniazid, even at low dose, exerts some anti-tuberculosis activity against isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Int J Tuberc Lung Dis*, 19 (12), Suppl. 2, 318.

Сведения об авторах Information about the authors

Винокурова Мария Константиновна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия» (677000, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 93; тел. (41 12) 39-03-30; e-mail: mkvin61@mail.ru)

Vinokurova Mariya Konstantinovna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, Phthisiatry Research and Practice Center (677015, Yakutsk, ul. Petra Alekseeva, 93; tel. (41 12) 39-03-30; e-mail: mkvin61@mail.ru)

Догорова Оксана Егоровна – научный сотрудник, врач-фтизиатр, ГБУ РС(Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия» (e-mail: dogorova2904@mail.ru)

Dogorova Oksana Egorovna – Research Officer, TB-Physician, Phthisiatry Research and Practice Center (e-mail: dogorova2904@mail.ru)

Малогулова Ирина Шамильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и фармации, руководитель отделения «Фармации», Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27; e-mail: proserin@mail.ru)

Malogulova Irina Shamilyevna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Supervisor for 'Pharmacy' specialty at the Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (677013, Yakutsk, ul. Oyunskogo 27; e-mail: proserin@mail.ru)

Павлова Екатерина Сергеевна – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ГБУ РС (Я) Научно-практический центр «Фтизиатрия» (e-mail: esp71@mail.ru)

Pavlova Ekaterina Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Phthisiatry Research and Practice Center (e-mail: esp71@mail.ru)