

Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза.

**О.А. Маничева¹, В.Ю. Журавлев¹, А.О. Барнаулов², Н.С. Соловьева¹, М.З. Догондзе¹, А.А. Вязовая³,
Н.Н. Мельникова¹, М.В. Павлова¹, И.В. Мокроусов³, Б.И. Вишневский¹, О.В. Нарвская^{1,3}.**

¹ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России,

²ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург,

³ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург, Россия.

Резюме.

Изучены биологические свойства (сполиго и IS6110-RFLP-типы, фенотипическая и генетическая характеристика лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, цитотоксичность) 108 штаммов *M.tuberculosis* (МБТ), выделенных от эпидемически не связанных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), находившихся в клинике СПб НИИ фтизиопульмонологии в 2005-2012 гг. Для оценки клинической значимости биологических свойств возбудителя обследовано 97 больных ТОД. Корреляционные связи высокой вирулентности МБТ с лекарственной устойчивостью, набором мутаций и генотипом не выявлены. Установлено, что в структуре клинических изолятов штаммы микобактерий туберкулеза, относящиеся к филогенетическому семейству Beijing, выявляются в более чем половине случаев. Среди МБТ генотипа Beijing наиболее распространено сочетание мутаций *katG* (*Ser315-Thr(1)*)+*rpoB*(*Ser531-Leu*). При высокой цитотоксичности и МЛУ МБТ чаще диагностируются выраженные симптомы интоксикации, наиболее значительные изменения периферической крови, обильное бактериовыделение, двухсторонняя и полисегментарная распространенность специфического процесса, наличие сформированных деструктивных полостей в более ранние сроки после выявления. Больные с наиболее тяжелой клинико-рентгено-лабораторной картиной процесса и непрерывным прогрессированием часто выделяют МЛУ МБТ с высокой цитотоксичностью, принадлежащие к генетическому семейству Beijing.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, генотип, фенотип, цитотоксичность, клиника, туберкулез органов дыхания.

Развитие технологических платформ, накопление знаний во фтизиатрии приводит к появлению новых возможностей оценки возбудителя туберкулеза, характеристики специфического процесса и факторов, активно влияющих на течение, рефрактерность к проводимой терапии и, в конечном счете, на исход заболевания. И если в конце 19-го в начале 20-го веков диагностические возможности фтизиатров ограничивались способностью подтверждать этиологическую природу заболевания только при массивном бактериовыделении, с началом эры этиотропной химиотерапии дополнились возможностью

определять спектр лекарственной чувствительности, то в настоящее время доступны, и востребованы методы углубленной характеристики макро- и микроорганизма.

Любой инфекционный процесс, в том числе и туберкулезный, определяется взаимодействием двух сторон – макроорганизма-хозяина и микроорганизма-возбудителя, патогена. Течение процесса зависит как от особенностей макроорганизма – его генотипа и фенотипа, так и свойств возбудителя, в свою очередь определяемых его генотипом и фенотипом.

На сегодняшний день определение лекарственной устойчивости, а также генотипа микобактерий туберкулеза (МБТ) являются в целом хорошо разработанными технологиями. Однако оценка вирулентности возбудителя туберкулеза – задача весьма сложная.

Активация гибели макрофагов (цитотоксичность) – один из факторов вирулентности МБТ, который можно оценить количественно *in vitro* с использованием клеточных макрофагоподобных линий, например, культуры человеческих клеток THP-1. Данная модель позволяет оценить вирулентность штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом, сопоставить уровень их цитотоксичности с течением процесса в каждом конкретном случае заболевания. Эти исследования позволят оценить влияние способности МБТ активировать некроз макрофагов на клиническую картину туберкулеза.

Целью работы является комплексная оценка генетических и фенотипических характеристик микобактерий туберкулеза и исследование значения цитотоксических свойств возбудителя в клинике туберкулеза легких.

Материалы и методы

Изучены биологические свойства 108 штаммов *M.tuberculosis* (МБТ), выделенных от эпидемиологически не связанных больных туберкулезом органов дыхания, находившихся в клинике СПб НИИ фтизиопульмонологии в 2005-2012 гг. и получавших этиотропную терапию менее 6 месяцев.

В качестве контрольных штаммов использовали три музейных штамма МБТ: H37Ra, H37Rv, Erdman.

Культивирование штаммов МБТ осуществляли общепринятым методом, делая посев исследуемого материала на питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна 2.

Массивность бактериовыделения оценивали в соответствии с Приказом №109.

Чувствительность культур МБТ к критическим концентрациям противотуберку-лезных препаратов (ПТП) первого и второго ряда определяли непрямым методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена (Приказ №109), с выделением групп монорезистентных, полирезистентных и мультирезистентных штаммов МБТ. Широкоу лекарственную устойчивость (ШЛУ) определяли как устойчивость штаммов МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и к одному из инъекционных ПТП – канамицину, амикацину или капреомицину [6, 8]. ДНК выделяли из чистых культур МБТ [10]. Генотипирование штаммов осуществляли с помощью методов сполиготипирования [7] и IS6110-RFLP [10]. Профили сигналов гибридизации оценивали визуально и сравнивали с представленными в постоянно обновляемых локальной базе лаборатории молекулярной микробиологии СПб НИИЭМ имени Пастера и международной базе сполиготипов SPOLDB4.0 [4].

Мутации в генах *groV* (ассоциированные с устойчивостью к рифампицину), *katG*, *inhA* и *ahpC-ohyR* (ассоциированные с устойчивостью к изониазиду) определяли у 97 штаммов с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП» ИМБ РАН методом мульти-плексной ПЦР с включением флуоресцентной метки.

Оценку цитотоксичности исследуемых клинических штаммов МБТ проводили, как описано [2].

Для оценки клинической значимости биологических свойств возбудителя обследовано 97 больных туберкулезом органов дыхания (ТОД). Средний возраст пациентов составил 32,7±2,2 года с минимальным значением 17 и максимальным 68 лет. Из них, 43 пациента мужского пола (44,3%) и 54 - женского (55,7%). В клинической структуре преобладающей формой был инфильтративный туберкулез легких (79 случаев); у 6 человек установлен диссеминированный и у 3 кавернозный туберкулез органов дыхания; 5 пациентов с ограниченными формами ТОД (туберкулома, очаговый туберкулез). Диагностированы единичные случаи казеозной пневмонии (2) и туберкулеза ВГЛУ с бронхолегочным обсеменением (3). Течение процесса осложнялось туберкулезом бронхов у 12 больных (12,4%), кровохарканием в 9 случаях (9,3%), экссудативным плевритом у 4 пациентов (4,1%). В зависимости от степени цитотоксичности клинических изолятов было сформировано 3 группы больных: больные, выделяющие МБТ с высокой цитотоксичностью (высоковирулентные) (42 человека), штаммы со средней (21 человек) и низкой цитотоксичностью (34 человека). В каждой группе оценивали интенсивность респираторных и интоксикационных симптомов, рентгенологические

характеристики, гематологические показатели.

Статистическую обработку данных проводили с помощью критериев t и χ^2 , используя статистический пакет Windows Statistica, обеспечивающий анализ однородности дисперсий по критерию Бартлетта, корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимыми считали различия при доверительном интервале 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение.

Сполиготипирование 111 штаммов МБТ позволило установить их принадлежность к 33 сполиготипам (таблица 1). Популяция МБТ на Северо-западе России по результатам сполиготипирования неоднородна: около половины циркулирующих штаммов МБТ принадлежат к эпидемиологически значимому генотипу Beijing [3]. Поэтому в настоящее исследование были включены МБТ различных генотипов, среди которых большинство штаммов принадлежали к сполиготипу SIT1 генетического семейства Beijing (52,8%). Доля штаммов других семейств составляла: LAM - 20,4%; T - 11,1%, H - 10,2%. Иные сполиготипы были представлены: X - двумя изолятами, не имевшие аналогов в SpolDB4 - 4 штаммами. Три культуры МБТ имели смешанные профили сполиготипирования, что свидетельствовало о возможной смешанной инфекции пациента и не позволяло определить принадлежность к определенному семейству.

В структуре лекарственной устойчивости доля МЛУ/ШЛУ (суммарно) у штаммов Beijing (71,0%) превышала таковую у штаммов LAM (31,8%) ($\chi^2=8,165$, $p=0,004$). Из 12 штаммов семейства T ни у одного не выявлено мультирезистентности; 5 из 11 штаммов семейства H обладали МЛУ.

IS6110-RFLP-типирование 49 изолятов семейства Beijing выявило 18 вариантов, различавшихся количеством и расположением фрагментов IS6110 в профиле рестрикции. Из них, 15 (30,6%) и 11 (22,4%) штаммов с идентичными профилями, содержащими 15 и 17 копий IS6110, соответственно, представляли крупные кластеры - A0 и B0; 6 кластеров включали по 2-3 штамма (всего 13 штаммов); остальные штаммы имели индивидуальные профили IS6110.

Штаммы МБТ кластеров A0 и B0 семейства Beijing практически не различались по лекарственной чувствительности. Так, суммарные доли МЛУ/ШЛУ штаммов A0 и B0 составляли 86,7% и 90,1%, соответственно. У штаммов с иными профилями IS6110-RFLP (суммарно) доля МЛУ/ШЛУ была меньше и составляла 51,6% (таблица 2).

Мутации в генах *groV* и/или *katG315*, *inhA*, *ahpC*, ассоциированных с ЛУ МБТ к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) - рифампицину и изониазиду, определяли у 97 (42 МЛУ/

Таблица 1. Генотипическая характеристика штаммов МБТ.

Сполиготип		Число штаммов	Генетическое семейство	Число штаммов	
Россия, R	SpolDB4, SIT			абс.	%
0	1	57	Beijing	57	52,8
11	42	8	LAM	22	20,4
13	20	1			
14	252	1			
30	254	5			
31	496	1			
127	444	1			
170	2345	3			
172	1277	1			
173	1321	1			
1	40	2			
2	53	5			
26	500	1			
123	267	1			
175	2900	1			
177	2075	1			
180	37	1			
19	262	1	H	11	10,2
9	50	1			
171	2866	1			
42	47	1			
178	1480	1			
195	orphan	1			
19	262	1			
67	1134	1			
16	35	2			
174	560	1			
52	1564	1	X	2	1,8
116	119	1			
152	56	1	Unknown	4	3,7
176	2041	1			
181	3152	1			
201	2025	1			

Таблица 2. Характеристика лекарственной чувствительности штаммов МБТ семейства Beijing различных IS6110-RFLP профилей.

IS6110-RFLP профиль	Число штаммов				
	чувствительных, моно - и полирезистентных		МЛУ + ШЛУ		всего
	абс.	в %	абс.	в %	
A0	2	13,3	13	86,7	15
B0	1	9,1	10	90,1	11
Другие	15	48,4	16	51,6	31
Всего	18	31,6	39	68,4	57

Примечания. Разница между: 1) A0 и другими профилями $\chi^2=3,389$, $p=0,065$; 2) B0 и другими профилями $\chi^2=3,340$, $p=0,067$.

ШЛУ, 11 полирезистентных, 8 монорезистентных, 36 чувствительных) штаммов с известными параметрами фенотипической лекарственной чувствительности. У 53 (54,6%) из 97 штаммов МБТ различных генотипов была выявлена хотя бы одна из мутаций в упомянутых генах. У остальных 44 штаммов мутации выявлены не были. Из них, 35 (77,3%) штаммов были фенотипически чувствительными не только к рифампицину и изониазиду, но и к остальным препаратам первого и второго ряда; 6 штаммов были резистентны только к стрептомицину, 2 штамма полирезистентны (устойчивы к стрептомицину и канамицину или этионамиду).

В целом выявлена хорошая корреляция результатов определения лекарственной чувствительности штаммов, полученных культуральным методом и с помощью биочипов. Несовпадение результатов обнаружено в четырех случаях (4,0%): мутации устойчивости к изониазиду не были выявлены у двух штаммов Beijing (моно- и полирезистентный), фенотипически устойчивых к 1 мкг/мл препарата в плотной культуральной среде, что, возможно обусловлено мутациями, не входящими в спектр, определяемый данными биочипами; у двух фенотипически МЛУ штаммов, принадлежащих к семейству Beijing, были обнаружены мутации только в гене katG

или в гене rpoB; еще у двух – предположительно смесь дикого и мутантного штаммов (низкая дискриминация групп в этих генах).

У подавляющего большинства – 35 из 42 (83,3%) МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов (Beijing -29, LAM - 3, H – 3) выявлена замена rpoB Ser531→Leu, которая сопровождалась дополнительной мутацией Leu533→Pro у 1 штамма Beijing (таблица 3). Мутация в гене katG Ser315→Thr выявлена у 39 из 42 (92,8%) МЛУ/ШЛУ штаммов различных генотипов, причем у одного (Beijing) - дополнительная замена Ile335→Val в гене katG. У 11 штаммов мутация в гене katG Ser315→Thr сопровождалась изменением в гене inhA (Beijing - 4, LAM - 6, H – 1) (таблица 3).

У 4 МЛУ/ШЛУ штаммов наблюдали замены в кодонах 516, 526, 511 и 533 гена rpoB. Среди них мутации His526→Leu, Asp516→Val, Leu533→Pro; двойная мутация Leu511→Arg и Asp516→Tyr. У всех штаммов этой группы определена замена katG Ser315→Thr в сочетании с мутациями в гене inhA, у трех (LAM) - inhA_T15 у одного (Beijing) - inhA_G8. Сочетание мутаций katG Ser315→Thr и inhA_T15 достоверно повышало уровень устойчивости к изониазиду у МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов (Beijing – 2, LAM - 6, H – 1). Так, у 8 из 9 штаммов

Таблица 3. Мутации, ассоциированные с резистентностью к рифампицину и изониазиду у МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов.

Мутация	Число штаммов МЛУ/ШЛУ			
	Beijing	LAM	H	Всего
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr	22		2	24
rpoB Ser531> Leu, Leu533> Pro katG Ser315> Thr	1			1
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr, Ile335> Val	1			1
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr, inhA T15	2	3	1	6
rpoB Ser531> Leu katG Ser315> Thr, inhA_G16, ahpC-T12	1			1
rpoB His526> Leu katG Ser315> Thr, inhA T15		1		1
rpoB Asp516> Val katG Ser315> Thr, inhA T15		1		1
rpoB Leu511> Arg, Asp516> Tyr katG Ser315> Thr, inhA T15		1		1
rpoB Leu533> Pro katG Ser315> Thr, inhA G8	1			1
Всего	28	6	3	37

с таким сочетанием мутаций и лишь у 1 (Beijing) из 20 штаммов, не имевших мутации *inhA_T15*, выявлена резистентность к препарату в высокой концентрации (10 мкг/мл) ($\chi^2=14,464$, $p=0,00014$).

МЛУ/ШЛУ штаммы LAM ($n=9$) были неоднородны по спектру мутаций устойчивости к рифампицину, тогда как у всех изолятов устойчивость к изониазиду определялась мутацией замены *katG Ser315→Thr* в сочетании с *inhA_T15*. Обращает на себя внимание различия в распространенности МЛУ/ШЛУ штаммов среди штаммов различных генотипических семейств: доля МЛУ/ШЛУ (суммарно) штаммов Beijing (77,0%) существенно превышала таковую штаммов LAM (40,0%). Среди штаммов Beijing с МЛУ/ШЛУ преобладали мутации - *groV Ser531→Leu* и *katG Ser315→Thr*, обуславливающие резистентность к высоким концентрациям рифампицина и изониазида *in vitro*. Напротив, другие семейства отличала большая доля чувствительных штаммов и разноеобразие спектра мутаций, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину. Для штаммов семейства LAM было характерно сочетание различных мутаций, обуславливающих мультирезистентность, с мутацией *inhA (inhA_T15)*. Комплекс этой мутации с *katG Ser315→Thr* фенотипически проявлялся устойчивостью к высокой концентрации изониазида (10 мкг/мл) *in vitro* в 75,0% случаев.

Высокую способность активировать гибель макрофагов проявляли 28,2% штаммов, среднюю – 29,1%, и низкую – 42,7% из 111 исследованных культур МБТ. Между различными генетическими семействами не обнаружено достоверных различий в соотношении числа штаммов с высокой, средней или низкой цитотоксичностью. Как правило, доля изолятов с высокой цитотоксичностью была несколько меньше или равна доле культур с низким ее показателем. Соответственно: Beijing – 22,8% и 47,4%, LAM – по 38,1%, T 25,0% и 41,7%. Вместе с тем, внутри семейства Beijing у кластера A0 в сравнении с B0 отмечали некоторое преобладание доли штаммов с низкой цитотоксичностью – 53,3% против 18,2% ($\chi^2=3,694$, $p=0,055$). Из 23 штаммов с иным IS6110-RFLP-профилем 4 (17,4%) обладали высокой

способностью активировать гибель макрофагов, 8 (34,8%) – средней и 11 (47,8%) – низкой (таблица 4).

Цитотоксичность – способность МБТ активировать гибель макрофагов, не зависела от генотипа, характеристик лекарственной чувствительности и спектра мутаций штамма микроорганизма. В целом доля изолятов с низкой цитотоксичностью была чуть больше доли культур МБТ с высокими ее показателями. Однако число штаммов с низкой способностью активировать гибель макрофагов было всегда меньше суммарного числа изолятов с высокими и средними показателями.

При изучении соотношения респираторной и интоксикационной симптоматики с цитотоксичностью возбудителя у больных получены следующие результаты. Частота встречаемости респираторных симптомов (кашель, одышка) среди больных, выделяющих высоко, средне- и низковирулентные штаммы была одинакова. Наиболее выраженные симптомы интоксикации сопровождают выделение штаммов МБТ с высокой цитотоксичностью в 18,6% наблюдений против 5,1% в первой группе, тогда как процессы, вызванные маловирулентными МБТ, чаще характеризуются слабо выраженной симптоматикой (50% при наличии высоковирулентных против 21,4% в группе пациентов с низковирулентными МБТ ($\chi^2=12,17$; $p=0,007$).

В сравнении с группой больных, выделяющих штаммы с низкой цитотоксичностью высокая вирулентность клинических изолятов в 1 группе ассоциирована с более высокой частотой полисегментарных (50% против 32,3% $p=0,038$, $\chi^2=7,82$) и двухсторонних процессов (31,0% против 14,7% $p=0,039$, $\chi^2=6,39$). Ограниченные формы туберкулезного процесса с распространенностью на 1-2 бронхолегочных сегмента чаще встречались при выделении клинических изолятов с низкой цитотоксичностью – в 52,9%, тогда как с наличием высоковирулентных штаммов составляли лишь 19% наблюдений.

Сформированные полостные образования более характерны для процессов, вызванных высоковирулентными МБТ, и встречаются в 2 раза чаще.

Таблица 4. Цитотоксические свойства штаммов МБТ различных кластеров семейства Beijing.

IS6110-RFLP-профиль	Число штаммов с цитотоксичностью						всего
	высокой		средней		низкой		
	абс.	в %	абс.	в %	абс.	в %	
A0	4	26,7	3	20,0	8	53,3	15
B0	4	36,4	5	45,5	2	18,2	11
Другие	4	17,4	8	34,8	11	47,8	23
Всего	12	24,5	16	32,7	21	42,9	49

Примечание. Между A0 и B0: $\chi^2=3,694$, $p=0,055$; между B0 и другими: $\chi^2=1,566$, $p=0,457$.

Таблица 5. Зависимость показателей гемограммы больных МЛУ ТОД от уровня цитотоксичности штаммов МБТ

Группы больных	Число больных с лейкоцитами					
	менее 9×10^9		менее 15×10^9		более 15×10^9	
1 группа (n=23)	5*	21,7	14*	60,9	4*	17,4
3 группа (n=20)	15*	75,0	4*	5,0	1*	5,0
	Число больных с лимфоцитами					
	в пределах нормы		более 12%		менее 12%	
1 группа (n=23)	5 ⁺	21,7	11 ⁺	47,8	7 ⁺	30,5
3 группа (n=20)	11 ⁺	55,0	9 ⁺	45,0	0 ⁺	0
	Число больных с бактериовыделением					
	скудным		умеренным		обильным	
1 группа (n=23)	19#	82,6	2#	8,7	2#	8,7
3 группа (n=20)	8#	40,0	5#	25,0	7#	35,0

Примечание. Различия в группах достоверны при $p < 0,05$: * $\chi^2 = 13,47$; # $\chi^2 = 11,7$; ⁺ $\chi^2 = 6,72$.

У больных МЛУ ТОД при высокой цитотоксичности МБТ наблюдаются наиболее значительные изменения периферической крови, чаще регистрируется обильное бактериовыделение в сравнении с пациентами, выделяющими МБТ с низкой вирулентностью (таблица 5).

Таким образом, обнаружена корреляция клинико-рентгенологических характеристик тяжести туберкулезного процесса и цитотоксических свойств возбудителя. Высокая цитотоксичность МБТ сочетается с более тяжелой клинической картиной заболевания.

У больных МЛУ ТОД при прогрессирующем течении процесса чаще отмечаются изменения некоторых гематологических параметров, выделение МБТ с высокой вирулентностью, принадлежность возбудителя к генотипу Beijing (таблица 6).

Обнаруженный нами факт, что среди представителей всех генетических семейств, в том числе и Beijing, встречаются штаммы, как с высокими, так и низкими значениями показателя цитотоксичности совпадает с

данными литературы о разной степени вирулентности и фитнеса штаммов Beijing [5, 9]. У больных туберкулезом органов дыхания сочетание высокой цитотоксичности, МЛУ и принадлежности к Beijing выделяемых МБТ чаще встречается при наиболее тяжелой клинико-рентгенологической картине процесса.

Таким образом, исследование взаимодействия хозяин-патоген необходимо проводить комплексно, с учетом различных свойств возбудителя туберкулеза в тесной связи с молекулярно-эпидемиологическими и клиническими данными.

Выводы и заключение.

Корреляционные связи высокой вирулентности МБТ с лекарственной устойчивостью, набором мутаций и генотипом не выявлены.

В структуре клинических изолятов штаммы микобактерий туберкулеза, относящиеся к филогенетическому семейству Beijing, выявляются в более чем половине случаев.

Таблица 6. Сочетание параметров у больных МЛУ ТОД с разными характеристиками процесса

Характеристика процесса	Число больных с показателем					Всего
	СОЭ более 30 мм/час	лейкоцитоз более 15 тыс./мл	лимфопения менее 12%	высокая цитотоксичность МБТ	принадлежность МБТ к генотипу Beijing	
Благоприятное течение	2	1	2	2*	3	9
Прогрессирующее течение	7	6	5	10*	9	11

Примечание. * $\chi^2 = 8,983$, $p = 0,003$

Среди МБТ генотипа Beijing наиболее распространено сочетание мутаций katG (Ser315-Thr(1))+groB(Ser531-Leu).

При высокой цитотоксичности и МЛУ МБТ чаще диагностируются выраженные симптомы интоксикации, наиболее значительные изменения периферической крови, обильное бактериовыделение, двухсторонняя и полисегментарная распространенность специфического процесса, наличие сформированных деструктивных полостей в более ранние сроки после выявления.

Больные с наиболее тяжелой клинико-рентгенолабораторной картиной и прогрессирующим процессом часто выделяют МЛУ МБТ с высокой цитотоксичностью. Это определяет целесообразность учета фенотипической и генотипической характеристик штамма возбудителя при формулировании диагноза, назначении и коррекции терапии.

Список литературы.

1. Корецкая Н.М., Ярыгина И.В. Сравнительная характеристика диссеминированного туберкулеза легких у больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с высокой и низкой жизнеспособностью // Пробл. туб. и болезней легких. – 2007. - № 2. – С. 17-20.
2. Маничева О.А., Ласунская Е.Б., Журавлев В.Ю., Оттен Т.Ф., Барнаулов А.О., Мокроусов И.В., Павлова М.В., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Лекарственная чувствительность Mycobacterium tuberculosis в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. и болезней легких. – 2008. - № 12. – С.18-21.
3. Нарвская О.В., Мокроусов И.В. Молекулярная характеристика популяции Mycobacterium tuberculosis на Северо-западе России // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом. Мат. Всерос. научно-практич. конф. 21-23 октября 2010 года. СПб. – 2010. – с. 56-57.
4. Brudey K., Driscoll J., Rigouts L., et al. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology // BMC. Microbiol. – 2006. - Vol. 6. – P.23.
5. Groll A., Martin A., Stehr M., Singh M., Portaels F., da Silva P., Palomino J. Fitness of Mycobacterium tuberculosis strains of the W-Beijing and Non-W-Beijing genotype // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. - № 4. – E. 10191.; 22.
6. Jarand J., Shean K., O'Donnell M., Loveday M., Kvasnovsky C., Vanderwalt M., Adams S., Willcox P., O'Grady J., Zumla A., Dheda K. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) among health care workers in South Africa // Trop. Med. Int. Health. – 2010. – Vol. 15. - № 10. – P. 1179-1184;
7. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., van Agterveld M., van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35.- № 4 – P. 907-914.
8. Migliori G., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? // Eur. Respir. J. – 2007. - Vol. 29. - № 3. – P. 423-427).
9. Theus S., Eisenach K., Fomukong N., Silver R., Cave M. Beijing family Mycobacterium tuberculosis strains differ in their intracellular growth in THP-1 macrophages // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. - Vol. 10. – P. 1087–1093.
10. van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T. et al. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – v. 31. – № 2. – P. 406-409.