

Данные корреляционного анализа Спирмена оценки MMSE, FAB и отдельными клиническими и социально-биологическими факторами ($p < 0,05$)

Показатель	балл по MMSE	балл по FAB
	r	r
Возраст	-0,478	-0,408
Возраст дебюта	-0,408	-0,354
Стадия по Хен-Яру	-0,287	-0,238
3 стадия по Хен-Яру	-0,218	-0,251
Быстрое прогрессирование	-0,276	-
Суммарный балл по UPDRS	-0,319	-0,301
Суммарный балл по 1-4 пунктам UPDRS	-0,538	-0,539
Суммарный балл по 5-17 пунктам UPDRS	-0,236	-0,230
Суммарный балл по 18-31 пунктам UPDRS	-0,266	-0,264
Оценка по шкале Шваба и Ингланда	0,331	0,342
Нейрогенные нарушения мочеиспускания	-	-0,235
Высокая эффективность АДР при стартовой терапии	0,276	0,216
Терапия амантадинами	0,248	-
Суточная доза леводопы	-0,244	-0,232
Наличие пирамидной недостаточности	-0,400	-0,383
Острые сердечно-сосудистые события в анамнезе	-0,398	-0,233
Все инсульты в анамнезе	-0,297	-
Инсульты на фоне БП	-0,263	-
АГ	-0,314	-0,311
АГ, риск 4	-0,413	-0,380
Длительность АГ	-0,322	-0,302
АГ 3 ст.	-0,439	-0,312
ИБС	-0,333	-0,297
ИБС 2 функционального класса	-0,323	-
ХСН2	-0,249	-0,196
Гипертрофия левого желудочка	-0,317	-0,253
Нарушения ритма сердца	-0,250	-
Фибрилляция предсердий	-0,209	-

Примечание: «-» отсутствие значимой корреляции; АДР – агонист дофаминовых рецепторов; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ние АГ, ИБС, нарушений ритма сердца и профилактика острых сердечно-сосудистых событий позволит улучшить прогноз и состояние когнитивных функций у пациентов, страдающих БП.

ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, прил. №1. — С.13-18.
- МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. — Женева, 1995. — Т. 1. Ч. 1. — 698 с.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Невролог. журн. — 2006. — Т. 11. Прил. 1. — С.4-12.
- Aarsland D., Kurz M.W. The epidemiology of dementia

associated with Parkinson disease // Journal of the Neurological Sciences. — 2010. — Vol. 289 (1-2). — P.18-22.

5. Bronnick K., Emre M., Lane R., et al. Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2007. — Vol. 78. — P.1064-1068.

6. Buter T.C., van den Hout A., Matthews F.E., et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study // Neurology. — 2008. — Vol. 70 (13). — P.1017-1022.

7. Dubois B., Pillon B., Sternic N. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease // Neurology. — 1990. — Vol. 40. — P.1238-1241.

8. Fahn S., Elton R.L. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale // Recent developments in Parkinson's disease / eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, A. Lieberman. — Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information. — 1987. — P.153-163.

9. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State — A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P.189-198.

10. Hobson P., Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P.1043-1049.

11. Hoehn M., Jahar M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // Neurology. — 1967. — Vol. 17. — P.427-442.

12. Janvin C.C., Aarsland D., Larsen J.P. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. — 2005. — Vol. 18. — P.149-154.

13. Korczyn A.D. Vascular contribution to dementia in Parkinson's disease // Neurodegenerative Diseases. — 2010. — Vol. 7(1-3). — P.127-130.

14. Manos P.J. 10-Point Clock Test Screens for Cognitive Impairment in Clinic and Hospital Settings // Psychiatric Times. — 1998. — Vol. 15. №10. — P.353-357.

15. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C., et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P.303-308.

16. Slawek J., Wieczorek D., Derejko M. et al. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease // Neurol. Neurochir. Pol. — 2008. — Vol. 42(6). — P.505-512.

17. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta psychiatry Scandinavica. — 1983. — Vol. 67. №6. — P.361-370.

18. Zoccollella S., Lamberti S.V., Ilceto G. et al. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia? // Current Medicinal Chemistry. — 2010. — Vol. 17(28). — P.3253-3261.

Информация об авторах: 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, Саятина Светлана Борисовна – доцент кафедры, к.м.н., e-mail: ain2000@rumbler.ru, Рожкова Нина Юрьевна – доцент кафедры, к.м.н.

© ЖДАНОВА С.Н., ОГАРКОВ О.Б., PHOLWAT S., ЛАЦ А.А., АЛЕКСЕЕВА Г.И., КРАВЧЕНКО А.Ф., ЗОРКАЛЬЦЕВА Е.Ю.,
НОУРТ Е. САВИЛОВ Е.Д. – 2012
УДК 579.873.21: 616-036.22

ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПЕРВОГО И ВТОРОГО РЯДА У ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Светлана Николаевна Жданова¹, Олег Борисович Огарков¹, Siyorn Pholwat², Анна Александровна Лац¹,
Галина Ивановна Алексеева³, Александр Федорович Кравченко³, Елена Юльевна Зоркальцева⁴,
Eric Hourt², Евгений Дмитриевич Савилов^{1,4}

(¹Научный центр проблем семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемиологически и социально-значимых инфекций, зав. – к.б.н. О.Б. Огарков;

²Division of Infectious Diseases and International Health, Virginia Department of Health University of Virginia, USA;

³НПЦ «Фтизиатрия» РС(Я), директор – д.м.н. В.Л. Александров; ⁴Иркутская государственная медицинская

академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. – В.В. Шпрах, кафедра эпидемиологии и микробиологии, зав. – д.м.н., проф. Е.Д. Савилов)

Резюме. Проведено исследование 49 клинических штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) на генетические маркеры устойчивости к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии. Для каждого изолята получен индивидуальный профиль из 6 генетических маркеров резистентности к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам и фторхинолонам. Для этого были определены нуклеотидные последовательности генов *katG*, *rpoB*, *embB*, *rrs* и промотор-регионов *inhA* и *eis* МБТ от впервые выявленных больных туберкулезом, проживающих на территориях Иркутской области и Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, лекарственная устойчивость, *katG*, *rpoB*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *inhA* и *eis* гены.

INVESTIGATIONS OF MUTATIONS RESPONSIBLE FOR RESISTANCE TO FIRST AND SECOND LINE OF TB DRUGS IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS FROM THE IRKUTSK OBLAST AND SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

S.N. Zhdanova¹, O.B. Ogarkov¹, A.A. Laz¹, S. Pholwat², G.I. Alekseeva³, A.F. Kravchenko³, S.I. Alekseeva³, E.Yu. Zorkalzeva⁴, E. Houpt², E.D. Savilov^{1,4}

(¹Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, SB, RAMS, Irkutsk; ²Division of Infectious Diseases and International Health, Virginia Department of Health University of Virginia, USA;

³SPC "Phthisiology" Sakha Republic (Yakutia), Yakutsk; ⁴Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk)

Summary. The investigation of 49 clinical strains of *M. tuberculosis* (MBT) was performed for determination of genetic markers of resistance of first and second lines of anti-TB drugs. For each of isolates the individual profile from six genetic markers of resistance to rifampicin, isoniazid, ethambutol, aminoglycosides and fluoroquinolones has been obtained. DNA sequence of *katG*, *rpoB*, *embB*, *rrs* and two promoter regions of *inhA* and *eis* genes were determined for MBT from patients with primary TB living in Irkutsk Oblast and Republic of Sakha (Yakutia).

Key words: *M. tuberculosis*, drug resistance, genes *katG*, *rpoB*, *embB*, *gyrA*, *rrs*, *inhA*, *eis*.

Появление микобактерий туберкулеза (МТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) подчеркивает настоятельную необходимость изучения проявлений механизмов устойчивости к препаратам, используемым для лечения вызываемого ими заболевания. Определенные трудности в формировании проблемы МЛУ играют недостатки лабораторной диагностики туберкулеза (ТБ). Определение резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) на основе унифицированного культурального метода, принятого ВОЗ за международный стандарт, требует длительного времени (2-3 месяца). В настоящее время разработаны более быстрые (2-3 дня) молекулярно-биологические методы выявления генетических мутаций, ответственных за устойчивость МБТ к ПТП [3,5]. Тем не менее, наличие характерных мутаций не во всех случаях сопровождается обнаружением фенотипической резистентности МБТ, полученной в результате бактериологического тестирования.

Цель настоящей работы – молекулярно-генетическое исследование антибиотикорезистентных клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных, находившихся на стационарном лечении в Иркутской области и Республике Саха (Якутия) (Р С(Я)) для определения роли молекулярного метода диагностики МЛУ в клинической практике.

Материалы и методы

Проведено исследование 49 ДНК случайно выбранных штаммов МБТ, собранных с косяков среды Левенштейна-Йенсена, выделенных с использованием соответствующих наборов производства ЦНИИ Эпидемиологии по протоколу производителя. Информация о штаммах получена из стандартной документации, составляемой в учреждениях фтизиатрической службы при проведении бактериологического исследования на лекарственную устойчивость штаммов МБТ. ПЦР маркерных генов и определение их нуклеотидной последовательности проводилось на базе Факультета Инфекционных болезней и Международного Здоровья, Университета штата Вирджиния, США, как описано ранее [5].

Статистические тесты проводили для уровня значимости $p=0,05$. Для подтверждения наличия различий

между исследуемыми признаками использовали метод χ^2 -квадрат. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявлено доминирующее присутствие устойчивости к рифампицину, сочетаемое с резистентностью к изониазиду в 40,8% (20/49) штаммов на основе результатов использования метода абсолютных концентраций. Полирезистентность в разных комбинациях антибиотиков с изониазидом обнаружена в 11 (22,4%) случаях, с рифампицином – в 3 (6,1%) случаях. В данной выборке наличие маркера МЛУ – устойчивости к рифампицину и изониазиду – определялось на уровне 87,0% от общего числа рифампицин-устойчивых штаммов, что соответствует полученным ранее данным [2,3,6].

В исследуемой группе обнаружены точечные мутации RRDR-региона *rpoB*-гена у 59,2% (29/49) изолятов; наиболее часто были выявлены мутации в кодоне 531 (Ser531Leu) – 42,9% (21/49) случаев, сочетающиеся в четырех штаммах с мутациями в одном из других кодонов: 456 (Val456Gly) – 1 штамм, 480 (Thr480Ile) – 2 штамма, 481 (Thr481Ala) – 1 штамм. Также были определены единичные штаммы с мутациями в кодонах 511 (Leu511Pro), 513 (Gln513Lys), 516 (His516Tyr) и 533 (Leu533Pro). Наблюдавшееся в нашей работе превалирование изменений в кодоне 531, свидетельствует об устойчивости высокого уровня к рифампицину (по другим исследованиям и в 526, 513 кодонах), по сравнению с тем, что замены в других кодонах связаны с умеренной устойчивостью [3]. В целом среди 23 рифампицин-устойчивых (выявленных методом абсолютных концентраций) штаммов мутации в исследованных локусах RRDR-региона *rpoB*-гена были обнаружены у 69,6% (16/23) штаммов. Отсутствие мутаций отмечено в 30,4% (7/23) изолятов от общего числа рифампицин-резистентных, и наличии мутаций у 6 рифампицин-чувствительных штаммов.

В качестве генетических маркеров устойчивости к изониазиду были определены: кодон Ser315 *katG*-гена, а также позиции -8, 13 и -15 региона *inhA*. Мутации в кодоне Ser315, сопровождающиеся формированием устойчивости высокого уровня, обнаружены в 80,9% (34/42) штаммах. Изменения в позициях -15 и -8 промо-

торного региона *inhA*, приводящие к умеренно устойчивому фенотипу, найдены в трех случаях (6,3%), которые совпадали с результатами бактериального теста на антибиотикорезистентность к изониазиду.

Наличие изменений в промоторном регионе *inhA* (C(-15)T и T(-8)A) также может сопровождаться формированием резистентности в этионамиду, препарату второго ряда химиотерапии туберкулеза. Поэтому было проведено сопоставление результатов культурального и молекулярного методов определения резистентности к этионамиду в группе 26 штаммов. Совпадения отмечены в 22 случаях (84,6%), проявившиеся отсутствием изменений в промоторном регионе *inhA* этионамид-чувствительных штаммов и в 15,4% (4/26) – мутациями у этионамид-чувствительных изолятов, также имеющими перекрестную устойчивость к изониазиду и мутации Ser315 *katG*-гена.

Устойчивость к этамбутолу (Emb) определена в 38,5% (15/39) изолятах по наличию замен в трех наиболее часто обнаруживаемых локусах – Met306, Asp354 и Gly406 – *embB*-гена. Замены в *embB*306 и *embB*406 встречаются у 41-89% всех случаев фенотипически Emb-резистентных штаммов [2,7,10,11]. Возникновение вышеуказанных мутаций было обнаружено не только в Emb-устойчивых штаммах (53,9% -7/13), но и в чувствительных штаммах (34,6% -9/26), что согласуется с результатами других работ [7,11]. При этом наличие

препаратам является определяющей характеристикой для штаммов с широкой лекарственной устойчивостью. Мутации *rrs* гена в исследуемых штаммах идентифицированы как замены A1401G и C1443G у 29,4% (5/17) канамицин-чувствительных изолятов и одного канамицин-устойчивого штамма, ни в одном случае не совпавших с наличием замен в *eis* гене. Мутации в *eis* гене обнаружены у 23,5% (4/17) канамицин-резистентных и у 18,5% (5/27) канамицин-чувствительных штаммов в виде G(-10)A, C(-12)T, C(-14)G C(-15)G.

В литературе описана закономерность [9], что наличие *rrs* A1401G ассоциировано с высоким уровнем резистентности к канамицину и амикацину, но обычно сопровождается низким уровнем резистентности к капреомицину и чувствительностью в ванкомицину. При этом мутации в области -10 и -35 промотора *eis* гена связывают с устойчивостью к канамицину, но не к амикацину [13]. То есть, клинические изоляты с мутациями промотора *eis* гена не предполагают перекрестной резистентности к амикацину. Обнаружение мутаций *eis* позволило различить штаммы, устойчивые к канамицину и те, которые устойчивы к канамицину и амикацину. Это может помочь предотвратить исключение потенциально эффективного препарата из схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и обеспечить более подробную эпидемиологическую характеристику штаммов.

Таблица

Частота мутаций, обнаруженных в клинических штаммах *Mycobacterium tuberculosis*

Антибиотик	Выявленные в генах мутации	% мутаций среди фенотипически устойчивых штаммов	% мутаций в исследуемой выборке	Частота встречаемости основных мутаций по результатам других исследований, % [ссылка]	
				% мутаций среди фенотипически устойчивых штаммов	% мутаций в исследуемой выборке
Рифампицин	RRDR-регион <i>rpoB</i> -гена (Ser531Leu; Ser531Leu/Val456Gly; Ser531Leu/Thr480Ile; Ser531Leu/Thr481Ala; Leu511Pro; Gln513Lys; His516Tyr; Leu533Pro)	69,6 (16/23)	59,2 (29/49)	90-95 [3,5,11]	30-75 [3,5,11]
Изониазид	<i>katG</i> -ген (Ser315Thr Trp321Cys; Thr322Ala)	90,9 (30/33)	80,9 (34/42)	50-95 [2,7,9]	50-95 [2,7,9]
Этионамид	промотор-регион <i>inhA</i> (T(-8)A;G(-13)T;C(-15)T)	50,0 (2/4)	15,4 (4/26)	6-30 [2,3]	6-30 [2,3]
Изониазид	промотор-регион <i>inhA</i> (T(-8)A;G(-13)T;C(-15)T)	15,3 (5/33)	11,9 (5/42)	6-30 [3,9]	6-30 [3,9]
Этамбутол	<i>embB</i> -ген (Met306Val; Gly406Ala; Asp354Ala)	53,9 (7/13)	38,5 (15/39)	47-89 [3,6,10]	20-70 [3,6,10]
Аминогликозиды (амикацин, канамицин, ванкомицин)	<i>rrs</i> ген (A1401G; C1443G)	5,9 (1/17)	15,0 (6/40)	23-57 [3,8]	16-61 [3,8]
Аминогликозиды (канамицин)	Промотор-регион <i>eis</i> (G(-10)A; C(-12)T; C(-14)G; C(-15)G)	23,5 (4/17)	21,4 (9/42)	27 [4,12]	43-70 [4,12]

мутаций в *embB*-гене у Emb-чувствительных штаммах (5 штаммов, 17,1%) всегда сопровождалось мутациями в *katG*-гене и положительными бак. тестами устойчивости к изониазиду, что по заключению ряда исследований может свидетельствовать также о формировании у этой группы штаммов устойчивости и к этамбутолу [3,11].

В целях исследования частоты развития резистентности к фторхинолонам у МБТ (25 изолятов) было оценено наличие мутаций в *gyrA* гене. Замена Ala90Val обнаружена в одном штамме с широкой лекарственной устойчивостью, в том числе и к фторхинолонам. В остальных случаях, как среди фенотипически устойчивых, так и среди чувствительных изолятов, определена мутация в 95 кодоне Ser95Thr. Эта мутация не несет ответственности за формирование резистентности к фторхинолонам [8].

Аминогликозиды – канамицин и амикацин – важные бактерицидные препараты, применяемые для лечения МЛУ ТБ, резистентность к одному или обоим этим

Описанные выше данные отражают среднюю частоту выявления мутаций генов *katG*, *embB*, *rrs*, и промотор-регионов *inhA* и *eis* генов среди фенотипически устойчивых штаммов [3]. Тем не менее, были отмечены несходные с данными других исследователей частоты замен в *rpoB* и *gyrA* генах (табл.). Так, в данной выборке наличие маркера МЛУ – устойчивость к рифампицину и изониазиду – определялось на более низком уровне, чем характерное для других территорий с высоким распространением МЛУ [2,3,7,10,12]. Отличны от других авторов результаты обнаружения изменений в RRDR-регионе *rpoB*-гена, считающегося стабильным маркером устойчивости к рифампицину. Нами было показано отсутствие статистически значимой связи наличия мутаций в *embB*-гене с резистентным фенотипом ($\chi^2=0,33$, $p=0,56$), что не согласуется с данными других исследователей [2,10]. Незначительными были находки мутаций в *gyrA* гене, замена Ala90Val обнаружена только в одном штамме -11,1% (1/9)[4].

Одним из объяснений могут быть проявления не-

однородности МБТ, циркулирующих на территории Иркутской области и Республики Саха (Якутия), штаммы которых были использованы в настоящей работе. В Иркутской области нами обнаружено значимое преобладание числа изолятов, относящихся к эпидемически распространившемуся на ряде территорий России генотипу Пекин (до 67,7%) по сравнению с Р(С)Я (35,2%) [1]. Особенности распределений в двух малых выборках штаммов, полученных от больных, проживающих на отличных по гетерогенности МБТ территориях, не отразились в значимых различиях частот мутаций. Однако выявлены однонаправленные тенденции увеличения числа мажорных мутаций *rpoB*- и *embB*-генов среди штаммов Пекин, преобладающих в Иркутской области,

на фоне количества изолятов из Р(С)Я, не имеющих замен Ser531Leu и embB306.

Таким образом, можно отметить, что обнаруженные расхождения между результатами фенотипической и генотипической изменчивости МБТ могут так же отражать и ограниченность подхода к применению абсолютных концентраций антибиотиков, используемого фтизиатрической службой страны. Другими словами системное изменение ситуации с МЛУ штаммами туберкулеза может быть достигнуто только при условии комплексного использования молекулярных методов для экспресс-диагностики МЛУ с последующим выявлением уровня чувствительности штамма методами, использующими несколько концентраций ПТП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Степаненко Л.А. и др. Применение делеционного анализа по RD105 для выявления генотипа Пекин *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2011. – №2. – С.194-197.
2. Afanas'ev M.V., Ikryannikova L.N., Il'ina E.N., et al. Molecular characteristics of rifampicin- and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Russian Federation // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 59. – P.1057-1064.
3. Ahmad S., Mokaddas E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Respiratory Medicine CME. – 2010. – Vol. 3. – P.51-61.
4. Brossier F., Veziris N., Aubry A., et al. Detection by GenoType MTBDRsl test of complex mechanisms of resistance to second-line drugs and ethambutol in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol.48. – P.1683-1689.
5. Heysell S.K., Houpt E.R. Optimizing second-line therapy for drug-resistant tuberculosis: the additive value of sequencing for multiple resistance loci // Antimicrob Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. №8. – P.3968-3969.
6. Isfahani B.N., Tavakoli A., Salehi M., Tazhibi M. Detection of rifampin resistance patterns in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Iran by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism and direct sequencing methods // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. – 2006. – Vol. 101(6). – P.597-602.
7. Isola D., Pardini M., Varaine F., Niemann S., et al.

LONGDRUG study group. A pyrosequencing assay for rapid recognition of SNPs in *Mycobacterium tuberculosis* embB306 region // J. Microbiol. Methods. – 2005. – Vol. 62. – P.113-120.

8. Johnson R., Streicher E., Louw G., et al. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Curr. Issues Mol. Biol. – 2006. – Vol. 8. – P.97-111.

9. Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick T.M. Molecular analysis of cross resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates from Northwestern Russia, 1996 to 2001 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P.3192-3197.

10. Mokrousov I., Narvskaya O., Otten T., et al. High Prevalence of KatG Ser315Thr Substitution among Isoniazid-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates from Northwestern Russia, 1996 to 2001 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46(6). – P.1417-1424.

11. Plinke C., Cox H.S., Zarkua N., et al. EmbCAB sequence variation among ethambutol-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates without embB306 mutation // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65(7). – P.1359-1367.

12. Sheng J., Li J., Sheng G. Characterization of *rpoB* mutations associated with rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* from eastern China // J. Appl. Microbiol. – 2008. – Vol. 105. – P.904-911.

13. Zaunbrecher M.A., Sikes R.D., Metchock Jr.B., et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – P.20004-20009.

Информация об авторах: Жданова Светлана Николаевна – старший научный сотрудник, к.м.н., 664025, Иркутск, ул. Карла Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: svetnii@mail.ru; Огарков Олег Борисович – заведующий лабораторией, к.б.н.; Pholwat S. – senior researcher, PhD; Лац Анна Александровна – м.н.с.; Алексеева Галина Ивановна – заведующая лабораторией, д.м.н.; Кравченко Александр Федорович – главный врач, д.м.н.; Eric R Houpt – Harrison Associate Professor, Assistant Program Director, ID Fellowship, Tuberculosis Consultant; Савилов Евгений Дмитриевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор.

© ПРОТОПОПОВА Н.В., ДРУЖИНИНА Е.Б., БОЛДОНОВА Н.А., ОДАРЕЕВА Е.В. – 2012
УДК 618.177-089.888.11-089.168

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕНОСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ И «СВЕЖИХ» ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Наталья Владимировна Протопопова^{1,2,3}, Елена Борисовна Дружинина^{1,3},
Наталья Александровна Болдонова¹, Елена Владимировна Одареева¹

(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра перинатальной и репродуктивной медицины, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова;

²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины, руководитель – д.м.н., проф. Н.В. Протопопова; ³Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, областной перинатальный центр, заместитель главного врача по родовспоможению — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, зав. – д.м.н. Е.Б. Дружинина)

Резюме. Перенос криоэмбрионов менее дорогой и менее агрессивный метод, чем повторная стимуляция яичников и перенос «свежих» эмбрионов. Проведен анализ влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов на примере 118 циклов в программах ЭКО. Основным критерием успеха является качество размороженных эмбрионов.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, криоконсервация эмбрионов, время культивирования, частота наступления беременности.