

Стоит отметить общую тенденцию к улучшению результатов по каждому показателю. У всех испытуемых отмечается положительная динамика по показателям физического развития, функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, физической подготовленности. Полученные данные позволяют говорить о необходимости дальнейшего использования студентами специальных групп подобранных средств ОФК.

Таким образом, используемые методики (дыхательная гимнастика Стрельниковой, упражнения по системе йога, аэробные упражнения) можно применять как в коррекции, так и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы на занятиях по физическому воспитанию со студентами специального отделения, имеющими отклонения в состоянии здоровья.

Можно сделать вывод, что занятия ОФК имеют большое значение для здоровья студентов, относящихся к специальной группе, позволяя им улучшить уровень своего здоровья. ОФК воспитывает у занимающихся сознательное отношение к использованию физических упражнений, прививает им гигиенические навыки, воспитывает правильное отношение к закаливанию организма, позволяет повысить работоспособность, успеваемость, качество жизни, так как здоровье — основа благополучия человека в современном мире.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондаренко, К. К.* Влияние дыхательных упражнений на функциональное состояние студентов в группах специального отделения / К. К. Бондаренко, А. Е. Бондаренко // Физическая культура, спорт, наука и образование: матер. II всерос. науч. конф.; под ред. С. С. Гуляевой, А. Ф. Сыроватской. — М., 2018. — С. 62–65.
2. *Бондаренко, А. Е.* Организация оздоровительных занятий со студентами, страдающими бронхиальной астмой / А. Е. Бондаренко, К. К. Бондаренко / Перспективные направления в области физической культуры, спорта и туризма: матер. VIII всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Нижневартовск, 23–24 марта 2018 г.) / отв. ред. Л. Г. Пашенко. — Нижневартовск: Изд-во Нижневарт. гос. ун-та, 2018. — С. 60–63.
3. *Кузнецов, И. А.* К вопросу физического воспитания студентов специальной медицинской группы / Г. А. Кузнецова, Л. В. Антипкина, О. П. Банк // Теория и практика современной науки. — 2017. — № 5. — С. 416–419.
4. *Медведева, Н. В.* Основные показания и противопоказания к занятиям дыхательной гимнастикой Стрельниковой для лиц с пороками сердца / Н. В. Медведева, А. Е. Бондаренко // Физическая культура, спорт, наука и образование: матер. I всерос. науч. конф. с междунар. участием; под ред. С. С. Гуляевой, А. Ф. Сыроватской. — М., 2017. — С. 41–44.
5. *Черкасова, И. В.* Лечебная физическая культура в специальной медицинской группе вуза / И. В. Черкасова, О. Г. Богданов. — М.: Директ-Медиа, 2015. — 128 с.

УДК 616-002.5:[615.281:579.8]:575

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS* В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

*Бондаренко В. Н.<sup>1</sup>, Буйневич И. В.<sup>1</sup>, Левченко К. В.<sup>1</sup>, Золотухина Л. В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельская областная туберкулезная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

#### **Введение**

Несмотря на снижение в Республике Беларусь бремени туберкулеза (ТБ), острой проблемой остается распространение рифампицин-устойчивого туберкулеза. Так, в 2017 г. в Гомельской области ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) среди новых случаев ТБ составил 32,3 %, среди повторно леченых пациентов — 56 %.

В этих условиях для назначения пациенту оптимального и эффективного режима химиотерапии необходимо быстрое и точное исследование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ) с помощью молекулярно-генетических методов [1]. Тест-системы гибридационного анализа на стрипах позволяют анализировать одновременно все известные мутации, связанные с развитием устойчивости МБТ, к изониазиду (H) и рифампицину (R) («GenoType MTBDRplus»), а также к фторхинолонам (FLG), аминогликозидам/циклическим пептидам (канамицин, амикацин/капреомицин, виомицин — AG/CP) («GenoType MTBDRsl»).

Так, резистентность к R развивается при детекции мутаций гена *groB* (кодирующего бета субъединицу РНК полимеразы); устойчивость к H определяется двумя генами — *kat G* и *inhA* [2]; в развитии устойчивости к FLG участвуют два гена *gugA* и *gugB*; в случае формирования устойчивости МБТ к AG/CP модифицируются мишени действия антибиотика вследствие возникновения мутаций в гене *rrs*, ответственном за синтез 16S рРНК [3].

В различных регионах мира выявлена широкая вариабельность штаммов МБТ за счет присутствия уникальных мутаций, вызывающих резистентность. Использование молекулярно-биологических методов в клинической практике позволит повысить эффективность диагностики ТБ и правильно выбрать тактику лечения [4]. Определение специфических мутаций МБТ, циркулирующих в Гомельской области, определяет актуальность исследования.

### **Цель**

Определить спектр мутаций в генах, ответственных за развитие лекарственной устойчивости МБТ, циркулирующих на территории Гомельской области.

### **Материал и методы исследования**

Исследование выполнено в бактериологической лаборатории У «Гомельская областная клиническая туберкулезная больница» в 2016/2018 гг. Всего исследовано 560 образцов патологического материала. Проводилась идентификация комплекса МБТ, определялась резистентность к R и H в мокроте с положительным мазком и культуре с помощью LPA MTBDRplus (тест-система GenoType® MTBDRplus, ver. 2.0) [2]. Генетическая устойчивость к FLG и AG/CP определялась методом LPA MTBDRsl (тест-системой GenoType® MTBDRsl, ver. 2.0) [3].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

С использованием тест-системы GenoType® MTBDRplus исследовано 433 образца патологического материала. Множественная лекарственная устойчивость была выявлена в 247 (57 %) образцах.

Монорезистентность к R выявлена лишь в 4 (1,6 %) образцах. Из них, устойчивость в результате изменений нуклеотидной последовательности в мутации *groB* S531L выявлена в 2 (0,8 %), в *groB* D516V и в *groB* H526Y по 1 (0,4 %) мутации соответственно. Единичные мутации, свидетельствующие о монорезистентности к H, выявлены в 37 (15 %) случаях, большая часть которых — 34 (13,8 %) образца — сопряжена с мутацией *katG* S315T1. Также выявлены мутации в кодонах *inhA* C15T — 2 образца, в *inhA* T8C — 1 образец. У 9 (3,6 %) образцов отмечалось сопряжение мутаций: *katG* S315T1 + *inhA* C15T — в 8 (3,2 %) образцах, и *katG* S315T1 + *inhA* T8C — в 1 образце.

Были изучены самые распространенные мутации в генах *groB*, *kat G* и *inhA* в изолятах *M. tuberculosis* с МЛУ. Наиболее распространенными мутациями, связанными с устойчивостью к R, оказались *groB* S531L — у 145 (67,4 %) и *groB* H526D — у 57 (26,5 %) изолятов МБТ соответственно. У МБТ, устойчивых к H, самыми частыми мутациями явились *katG* S315T1 — 240 (68,8 %) случаев, *inhA* C15T — 76 (21,8 %) и *inhA* T8C 33 (9,5 %) случаев соответственно.

При изучении наиболее часто встречающихся сочетаний мутаций в изолятах *M. tuberculosis*, вызывающих МЛУ-ТБ, выявлены сочетания *groB* S531L + *katG* S315T1 — в 102 (49,8 %) пробах, *groB* H526D + *katG* S315T1 + *inhA* C15T — у 48 (23,4 %) изолятов и *groB* S531L + *katG* S315T1 + *inhA* T8C — у 27 (13,2 %) изолятов. Остальные сочетания мутаций суммарно составили лишь 28 (13,7 %) случаев.

В образцах с подтвержденной МЛУ возбудителя ТБ к H и R дополнительно определялась генетическая резистентность к FLG и AG/CP с помощью тест-системы GenoType® MTBDRsl. Всего исследовано 127 образцов патологического материала. Лекарственная устойчивость к резервным препаратам была выявлена в 91 (71,7 %) образце.

Мутации в генах *gugA* и *gugB*, отвечающие за формирование устойчивости к FLG, установлены в 47 (51,6 %) случаях. Из них, в 46 (97,9 %) штаммах были выявлены мутации в гене

gugA, в 1 (2,1 %) — в гене gugB, не выявлено штаммов МБТ с одновременными мутациями в двух генах. Самой частой заменой в гене gugA были замены D94G — 16 (34,8 %) случаев, в 13 (28,3 %) штаммах определена замена A90V, в 5 (10,9 %) образцах — мутация S91P, в 4 (8,7 %) случаях — замена D94A, и 3 (6,5 %) штамма — мутации в кодонах D94N, D94Y. 1 образец мутации в гене gugB был связан с заменой кодона N538D.

Характерно, что в 5 (10,9 %) образцах при отсутствии полосок дикого типа тест-система не зафиксировала мутации. По-видимому, это связано с наличием мутаций в gugA, кодоны которых не включены в GenoType® MTBDRsl.

В 79 (62,2 %) из 127 исследуемых штаммов с помощью «GenoType MTBDRsl» были обнаружены мутации, ответственные за устойчивость к AG/CP: в 13 (16,5 %) штаммах — в гене rrs и в 66 (83,5 %) — в гене eis. Из 18 культур в 17 (94,4 %) случаев 100 % в гене rrs была определена замена A1401G, что свидетельствует о развитии перекрестной устойчивости к канамицину, амикацину и капреомицину. Лишь в 1 штамме выявлена замена C1402T, которая определяет устойчивость к канамицину, капреомицину и виомицину. В исследовании не обнаружены мутации гена rrs с заменой G1484T, определяющей полную лекарственную устойчивость к AG/CP. В 66 культурах МБТ мутации в промоторной области гена eis распределились следующим образом: наиболее распространенной оказалась замена кодонов C-14T, выявленная в 30 (45,5 %) штаммах. В 36 (54,5 %) случаях отсутствовали полоски дикого типа с одновременным отсутствием мутантной полоски (замена C-12T и G-10A), что свидетельствует о существовании большего числа мутаций в пределах исследуемого региона гена eis. Подтверждено, что мутации, которые могут вызвать сбой полосок дикого типа, но не выявляются мутантными зондами, так же могут вызвать резистентность к невысоким концентрациям канамицина.

#### **Выводы**

1. Циркулирующий на территории Гомельской области штамм комплекса *M. tuberculosis* в 67,4 % имеет мутации кодона groB S531L, связанного с устойчивостью к рифампицину, и в 68,8 % мутации katG S315T1, отвечающего за устойчивость к изониазиду, что не позволяет использовать изониазид в высоких дозировках для лечения МЛУ ТБ. Самым часто встречающимся сочетанием мутаций в изолятах возбудителя МЛУ-ТБ явились кодоны groB S531L + katG S315T1 — 49,8% случаев.

2. Доминирующей мутацией, вызывающей формирование устойчивости к фторхинолонам, явилась мутация в гене gugA — 97,9 %. При исследовании генетической устойчивости к аминогликозидам/гликопептидам установлен высокий удельный вес штаммов с перекрестной устойчивостью одновременно к канамицину, амикацину и капреомицину — 94,4 %. Определение мутаций в гене eis позволило дополнительно выявить 83,5 % устойчивых штаммов МБТ в дополнение к штаммам МБТ с заменами в гене rrs, что значительно повысило результативность молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости МБТ к канамицину.

3. Выявлен значительный удельный вес штаммов МБТ (45,1 %) с мутациями, не определяемыми мутантными зондами, что говорит о наличии мутаций в генах, не включенных в систему GenoType® MTBDRsl.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011 / WHO/HTM/ TB/2011.16 // World Health Organization, Geneva, Switzerland. — 2011. — 34 p.
2. GenoType® MTBDRplus. Руководство к пользованию. IFU-304A-02. Молекулярно-генетическое исследование для идентификации комплекса *M. tuberculosis* и определение его устойчивости к рифампицину и изониазиду в клинических образцах и культивированных образцах. — 2012. — 63 с.
3. GenoType® MTBDRsl. Руководство к пользованию. IFU-317A-02. Молекулярно-генетическое исследование для идентификации комплекса *M. tuberculosis* и определения его устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам/циклическим пептидам из образцов мокроты или культивированных образцов. — 2015. — 13 с.
4. Адамбеков, Д. А. Частота встречаемости мутаций и их сочетаний в генах, ответственных за множественную лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* в Кыргызской Республике при исследовании GenoType MTBDR plus / Д. А. Адамбеков, А. Д. Адамбекова, А. С. Кадыров // Здоровоохранение. — 2017. — № 2. — С. 14–17.