

## КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS К ЛИНЕЗОЛИДУ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, Д.А. Кудлай, И.В. Перетоккина, С.Г. Сафонова, Н.В. Литвинова, Л.Ю. Крылова

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»

## QUANTITATIVE DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS FOR LINEZOLID

Yu.D. Mikhailova, M.V. Makarova, D.A. Kudlay, I.V. Peretokina,

S.G. Safonova, N.V. Litvinova, L.Yu. Krilova

В последнее время в микобактериологии существенное значение приобретает количественный метод, позволяющий иметь более детальные сведения о чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам.

В статье представлены данные определения МИК линезолида методом серийных микроразведений в отношении 219 клинических штаммов *M. tuberculosis*, преимущественно с МЛУ. Установлено, что большинство штаммов (85,8%) подавляли концентрации от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение  $MIC_{50}$  составило 0,5 мкг/мл, а  $MIC_{90}$  – 1,0 мкг/мл.

В ходе анализа был выявлен высокий уровень (95,0%) корреляции результатов определения чувствительности к линезолиду клинических штаммов *M. tuberculosis* с помощью метода серийных микроразведений и автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (референс-метод). Большинство исследованных штаммов при использовании обоих методов оказались чувствительными к линезолиду (90,4%) и только 4,6% были оценены как устойчивые.

При возможном увеличении частоты развития устойчивости к линезолиду установление степени (уровня) чувствительности/устойчивости *M. tuberculosis* методом серийных микроразведений будет иметь существенное практическое значение для микобактериологии и клиники туберкулеза.

**Ключевые слова:** линезолид, метод серийных микроразведений, минимальная ингибирующая концентрация, микобактерии туберкулеза, определение лекарственной чувствительности

Recently, the quantitative of drug susceptibility testing (DST) has become essential in mycobacteriology as the more informative method. We established MIC of linezolid against 219 strains of *Mycobacterium tuberculosis* most of them were MDR-MTB strains. It was found that 85.8% of strains were inhibited by linezolid concentrations limited from 0.25 to 1.0 µg/ml; values of  $MIC_{50}$  and  $MIC_{90}$  were 0.5 µg/ml, and 1.0 µg/ml consequently. We revealed a strong correlation (95,0%) between the results of DST performed by the serial microdilution method and BD BACTEC™ MGIT™ 960 used as a reference method. Most of the investigated strains (90.4%) were susceptible and only 4.6% were resistant to linezolid.

In case of spreading of linezolid-resistant MTB strains, detection of the level of susceptibility/resistance of MTB by the serial microdilution method will have essential practical importance in mycobacteriology and treatment of TB.

**Key words:** linezolid, serial microdilution method, minimum inhibitory concentration, *Mycobacterium tuberculosis*, determination of drug susceptibility

### Введение

Эффективность лечения туберкулеза зависит от многих факторов, среди которых одним из главных является наличие устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя необходимы новые эффективные ПТП. Создание новых ПТП – чрезвычайно сложная, длительная и дорогостоящая задача,

поэтому для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя сегодня широко применяют препараты, первоначально предназначенные для терапии других инфекционных заболеваний – например, фторхинолоны и аминогликозиды [10, 15, 20, 22, 24, 31, 33, 36].

Линезолид относится к фармакологической группе оксазолидинонов. Препарат связывается с бактериальными рибосомами и предотвращает образование функционального

инициирующего комплекса 70S – важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Он активен в отношении аэробных грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных бактерий [2].

Активность линезолида в отношении *Mycobacterium tuberculosis* была продемонстрирована в исследованиях *in vitro*: значения минимальных ингибирующих (подавляющих) концентраций (МИК) для большинства штаммов определены в диапазоне от 0,125 до 4,0 мкг/мл [6, 7, 11, 18, 23, 28, 30, 35].

Имеются данные об эффективности этого препарата, полученные на экспериментальных моделях [25]. Хорошие результаты линезолида показал при его применении в комплексном лечении туберкулеза [9, 15, 33], в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [1, 5, 17, 19, 27, 37, 39]. Охарактеризована фармакокинетика линезолида у больных, получавших его в рамках лечения [8].

Линезолид также активен и в отношении нетуберкулезных микобактерий *in vitro*, и при лечении вызываемой ими патологии – микобактериоза [12, 13, 14, 28, 34, 40].

Резистентность микроорганизмов к линезолиду развивается медленно и происходит с частотой менее чем  $10^{-9}$ – $10^{-11}$  [2]. В настоящее время известны некоторые мутации, ответственные за резистентность *M. tuberculosis* к этому препарату [38, 41]. Вероятно, что в процессе применения линезолида для лечения туберкулеза со временем будет увеличиваться число устойчивых к нему микобактериальных штаммов. В связи с этим необходимо иметь эффективные и быстрые методы для оценки и контроля устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду.

На сегодняшний день определять чувствительность *M. tuberculosis* к линезолиду можно с применением различных культуральных методов: метода пропорций на агаровых средах *Middlebrook 7H10/7H11* и метода с использованием жидкой питательной среды *Middlebrook 7H9* в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 (BACTEC 960) [16, 32]. Во всех этих методах для оценки чувствительности применяют одну концентрацию препарата – критическую, и, по сути, они являются качественными методами.

В последнее время в микобактериологии существенное значение приобретает метод серийных разведений (количественный метод), позволяющий иметь более детальные сведения о степени чувствительности микобактерий к лекарственным препаратам [3, 4, 21, 26, 29]. Тестирование проводят одновременно к нескольким концентрациям препарата с определением МИК для конкретного штамма МБТ.

## Цель исследования

Определить чувствительность *M. tuberculosis* к линезолиду методом серийных микроразведений и провести сравнительную оценку результатов, полученных с помощью данного метода и автоматизированной системы BACTEC 960.

## Материалы и методы исследования

Исследования проведены в Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ в 2016–2018 гг.

**Бактериальные штаммы.** Из лабораторной коллекции методом случайной выборки было отобрано 219 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из респираторного материала 219 больных туберкулезом органов дыхания. Все исследуемые штаммы были устойчивы к изониазиду и/или рифампицину. Количество штаммов с МЛУ к ПТП составило 89,5% (196/219).

Для постановки тестов использовали субкультуры *M. tuberculosis*, полученные в жидкой среде *Middlebrook 7H9* (BACTEC 960) или на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

В каждом эксперименте в качестве контрольного использовали чувствительный лабораторный референс-штамм *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*.

**Лекарственный препарат и его концентрации.** Для проведения исследований *in vitro* использовали фармакопейную чистую субстанцию линезолида (Sigma-Aldrich PZ0014-25MG). В соответствии с данными, указанными в производственном сертификате, активность препарата составляла  $\geq 98\%$ . Навеску препарата растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) с добавлением стерильной дистиллированной воды. Полученные основные растворы препарата (1000 мкг/мл) хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в тщательно закрытых стерильных полипропиленовых пробирках не более 6 месяцев. Непосредственно перед исследованием аликвоты основного разведения размораживали (однократно) при комнатной температуре и использовали для приготовления рабочих разведений. Рабочие растворы испытуемого препарата готовили, используя метод двукратных серийных разведений.

При выборе концентраций линезолида для тестирования штаммов методом серийных микроразведений в первую очередь учитывали рекомендованную ВОЗ в 2014 г. критическую концентрацию препарата 1,0 мкг/мл для исследования в жидкой питательной среде с помощью автоматизированной системы BACTEC 960 и диапазоны МИК, ранее установленные другими авторами и иными культуральными методами в отношении «диких», с МЛУ и ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* [6, 18, 28, 35]. Также принимали во внимание максимальную концентрацию этого препарата, достигаемую в сыворотке крови после его приема в рекомендованных для лечения туберкулеза дозах [8].

Таким образом, концентрации, использованные для определения МИК линезолида *in vitro* в настоящем исследовании, составили: 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 и 8,0 мкг/мл.

**Краткое описание методики определения чувствительности *M. tuberculosis* методом серийных микроразведений.** Из культур готовили суспензии, плотностью соответствующей

0,5-му стандарту мутности McFarland. Оставляли пробирки с суспензией на 15 минут для осаждения крупных частиц. Затем переносили по 100 мм<sup>3</sup> суспензии в пробирку с обогащенной средой *Middlebrook 7H9* (10 мл), перемешивали и с помощью многоканальной пипетки вносили по 100 мм<sup>3</sup> в лунки микротитрационного планшета. Для тестирования одной культуры использовали восемь лунок 96-луночного планшета (7 двукратно увеличивающихся концентраций линезолида и одна для контроля), один планшет требовался для изучения 12 культур *M. tuberculosis*. Предварительно во все лунки планшета, за исключением контрольных, вносили по 10 мм<sup>3</sup> раствора линезолида в необходимой концентрации. Каждый засеянный планшет инкубировали в термостате в течение 14 дней при температуре 37° С. По истечении указанного срока визуально проводили учет результатов при наличии обильного роста микобактерий в контрольных лунках. МИК линезолида считали наименьшую концентрацию, которая полностью подавляла видимый рост *M. tuberculosis* в лунке; МИК<sub>50</sub> – МИК препарата, подавляющую рост 50% исследованных штаммов, а МИК<sub>90</sub> – 90%. Культуру считали чувствительной к линезолиду, если МИК препарата была меньше либо равна 1,0 мкг/мл.

Параллельно все культуры *M. tuberculosis* были изучены модифицированным методом пропорций в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС 960. В настоящем исследовании данный метод являлся референс-методом. Исследование проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя по определению чувствительности к препаратам основного ряда. Критическая концентрация линезолида составила 1,0 мкг/мл, согласно рекомендациям ВОЗ (2014 г.).

**Статистическая обработка данных.** С применением программного обеспечения Epi Info 7.1.4.0 определяли диагностическую точность метода серийных микроразведений; чувствительность – способность обнаружить истинную устойчивость; специфичность – способность обнаружить истинную чувствительность; эффективность – способность правильно определить лекарственную чувствительность; положительную прогностическую ценность (вероятность наличия устойчивости, если результат теста показал устойчивость) и отрицательную прогностическую ценность (вероятность наличия чувствительности, если результат теста показал чувствительность). При расчете характеристик метода серийных микроразведений и доли совпадения результатов лекарственной чувствительности, полученных двумя методами, вычисляли 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ).

### Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе исследования определены МИК линезолида методом серийных микроразведений с использованием 96-луночного планшета (табл. 1). Рост большинства культур

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) линезолида в отношении клинических штаммов *M. tuberculosis* при использовании метода серийных микроразведений

| МИК линезолида (мкг/мл) | Количество штаммов |              |
|-------------------------|--------------------|--------------|
|                         | абс.               | %            |
| ≤ 0,125                 | 13                 | 5,9          |
| 0,25                    | 58                 | 26,5         |
| 0,5                     | 91                 | 41,6         |
| 1,0                     | 39                 | 17,8         |
| 2,0                     | 9                  | 4,1          |
| 4,0                     | 5                  | 2,3          |
| ≥ 8,0                   | 4                  | 1,8          |
| <b>Всего</b>            | <b>219</b>         | <b>100,0</b> |

*M. tuberculosis* (85,8%) ингибировали концентрации линезолида от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение МИК<sub>50</sub> составило 0,5 мкг/мл, а МИК<sub>90</sub> – 1,0 мкг/мл.

Значение МИК линезолида в отношении контрольного штамма *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv при неоднократном тестировании было равно 0,5 и 1,0 мкг/мл.

На следующем этапе исследования, при интерпретации значений МИК линезолида, тестируемые штаммы разделили на две категории: чувствительные и устойчивые. Затем полученные результаты сопоставили с данными системы ВАСТЕС 960. В ходе анализа большинство исследованных клинических штаммов *M. tuberculosis* при использовании обоих методов оказались чувствительными (90,4%) к линезолиду и только 4,6% были оценены как устойчивые. В работах, проведенных в других странах и другими методами, в ряде случаев показатели частоты обнаружения чувствительных и устойчивых штаммов сходны с вышеприведенными, в некоторых других – отличаются [6, 7, 23, 30].

Совпадение результатов, полученных с помощью двух методов, имело место в 95,0% (95%ДИ 91,2–97,2%) случаев, несовпадения – в 11 (5,0%) случаях (табл. 2).

Восемь штаммов, чувствительных к линезолиду в системе ВАСТЕС 960, были оценены как устойчивые при использовании метода серийных микроразведений (МИК 2,0 мкг/мл). Три штамма, устойчивых в системе ВАСТЕС 960, оценены как чувствительные при применении метода серийных микроразведений (МИК – 0,5 и 1,0 мкг/мл). Значения МИК, установленные для этих штаммов, находились рядом со значением, выбранным в качестве оценочного критерия (1,0 мкг/мл). Подобные штаммы обладают т.н. «промежуточной чувствительностью» (т.е. находятся на границе чувствительных и устойчивых штаммов). Получить воспроизводимый результат исследования лекарственной чувствительности таких «проблемных» штаммов с использованием критической концентрации, даже при повторном тестировании одного и того же инокулята в тот же день одним и тем же специалистом,

Таблица 2. Сопоставление данных о чувствительности к линезолиду клинических штаммов *M. tuberculosis* при исследовании в системе BASTEC™MGIT™ 960 и методом серийных микроразведений

| Метод исследования (абс. число штаммов)        |     |                                |     | Совпадение результатов |
|------------------------------------------------|-----|--------------------------------|-----|------------------------|
| BASTEC™ MGIT™ 960                              |     | Метод серийных микроразведений |     |                        |
| Чувствительные                                 | 206 | чувствительные                 | 198 | 95,0%                  |
|                                                |     | устойчивые                     | 8   |                        |
| Устойчивые                                     | 13  | чувствительные                 | 3   |                        |
|                                                |     | устойчивые                     | 10  |                        |
| Характеристика метода серийных микроразведений |     |                                |     | 95%ДИ                  |
| Чувствительность                               |     | 76,9%                          |     | 49,7–91,8              |
| Специфичность                                  |     | 96,1%                          |     | 92,5–98,0              |
| Эффективность                                  |     | 95,0%                          |     | 91,2–97,2              |
| Положительная прогностическая ценность         |     | 55,6%                          |     | 33,7–75,4              |
| Отрицательная прогностическая ценность         |     | 98,5%                          |     | 95,7–99,5              |

очень сложно. Это является одной из причин несовпадения результатов определения лекарственной чувствительности. Другая причина состоит в том, что нет точного эквивалента критической концентрации линезолида для метода серийных микроразведений. В данном случае можно предположить, что используемое значение МИК – 1,0 мкг/мл является низким для интерпретации результатов, полученных методом микроразведений. В перспективе необходимо проведение детального исследования по установлению критериев оценки чувствительности *M. tuberculosis* для данного метода. При статистическом анализе чувствительность метода микроразведений соответствовала 76,9% (95%ДИ 49,7–91,8%), специфичность – 96,1% (95%ДИ 92,5–98,0%), эффективность – 95,0% (95%ДИ 91,2–97,2%), положительная прогностическая ценность – 55,6% (95%ДИ 33,7–75,4%) и отрицательная прогностическая ценность – 98,51% (95%ДИ 95,7–99,5%) (табл. 2).

В настоящем исследовании 89,5% штаммов *M. tuberculosis* анализируемой выборки имели МЛУ. Чувствительность к линезолиду в изученной выборке характеризовалась достаточно высоким значением (90,8%), что соответствует и данным других авторов [5, 6, 15, 20, 31].

## Заключение

Количественный метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием 96-луночного планшета позволяет получить данные о МИК линезолида в отношении штаммов *M. tuberculosis*. Проведенное исследование показало, что большинство изученных штаммов (85,8%) ингибировали концентрации от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение МИК<sub>50</sub> составило 0,5 мкг/мл, а МИК<sub>90</sub> – 1,0 мкг/мл.

В ходе анализа был выявлен высокий уровень (95,0%) корреляции результатов определения чувствительности к линезолиду клинических штаммов *M. tuberculosis* с помощью метода серийных микроразведений и автоматизированной системы BASTEC 960. Большинство исследованных штаммов при использовании обоих методов оказались чувствительными к линезолиду (90,4%) и только 4,6% были оценены как устойчивые.

Необходимо отметить, что с применением одного микротитрационного 96-луночного планшета возможно проводить определение МИК линезолида одновременно в отношении 12 штаммов, что при использовании автоматизированной системы BASTEC 960 выполнить технически сложно и экономически затратно.

При использовании линезолида в режимах химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя возможно увеличение частоты развития устойчивости к нему, поэтому необходимы надежные методы тестирования лекарственной чувствительности. Определение МИК (степени чувствительности/устойчивости) *M. tuberculosis* предупреждает клинициста, что штаммы, определенные технически как чувствительные, могут находиться «на стыке» групп чувствительных и устойчивых штаммов. В таком случае у пациента высок риск развития лекарственной устойчивости возбудителя и необходим особо тщательный клинический и микробиологический контроль. Метод серийных микроразведений будет иметь существенное практическое значение в такой ситуации для микобактериологии и клиники туберкулеза.

## Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 34–41.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата (Линезолид). [Электронный ресурс] URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3005.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3005.htm). (Дата обращения 15.01.2019).

3. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов *M. tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – М. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
4. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.
5. Agyeman A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15. – N. 1. – P. 41.
6. Ahmed I., Jabeen K., Inayat R., Hasan R. Susceptibility testing of extensively drug-resistant and pre-extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* against levofloxacin, linezolid, and amoxicillin-clavulanate // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2013. – Vol. 57. – N. 6. – P. 2522-2525.
7. Alcalá L., Ruiz-Serrano M., Pérez-Fernández Turégano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2003. – Vol. 47. – N. 1. – P. 416-417.
8. Alffenaar J., van Altena R., Harmelink I. et al. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients // Clin. Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 49. – N. 8. – P. 559-565.
9. Brown A., Drusano G., Adams J. et al. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy // MBio. – 2015. – Vol. 6. – N. 6. – e:01741-15.
10. Cassir N., Rolain J., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics // Front. Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 551.
11. Cavanaugh J., Jou R., Wu M. et al. Susceptibilities of MDR *Mycobacterium tuberculosis* isolates to unconventional drugs compared with their reported pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72. – N. 6. – P. 1678-1687.
12. Cavusoglu C., Soylar I., Akinci P. Activities of Linezolid against nontuberculous mycobacteria // New Microbiol. – 2007. – Vol. 30. – N. 4. – P. 411-414.
13. Chetchotisakd P., Anunnatsiri S. Linezolid in the treatment of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in anti-interferon-gamma autoantibody-positive patients // Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health. – 2014. – Vol. 45. – N. 5. – P. 1125-1131.
14. Cho E., Huh H., Song D. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens // J. Infect. Chemother. – 2018. – Vol. 24. – N. 4. – P. 315-318.
15. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. – Geneva: WHO, 2014. – 447 p.
16. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. Chapter 3. Laboratory // Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60.
17. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16. – N. 4. – P. 447-454.
18. Erturan Z., Uzun M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 26. – N. 1. – P. 78-80.
19. Fortún J., Martín-Dávila P., Navas E. et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 56. – N. 1. – P. 180-185.
20. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – Vol. 90. – N. 3. – P. 162-167.
21. Hall L., Jude K., Clark S. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.
22. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – Boca Raton – Ann Arbor – Boston – London: CRC Press, 2000. – 212 p.
23. Huang T., Liu Y., Sy C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated in Taiwan over 10 years // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2008. – Vol. 52. – N. 6. – P. 2226-2227.
24. Jacobson K., Tierney D., Jeon C. et al. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51. – N. 1. – P. 6-14.
25. Leach K., Brickner S., Noe M., Miller P. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1222. – N. 1. – P. 49-54.
26. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second-line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.
27. Lee M., Lee J., Carroll M. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – N. 16. – P. 1508-1518.
28. Molicotti P., Ortu S., Bua A. et al. In vitro efficacy of linezolid on clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria // New Microbiol. – 2006. – Vol. 29. – N. 4. – P. 275-80.
29. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
30. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2017. – Vol. 61. – N. 10. – pii: e00900-17. DOI: 10.1128/AAC.00900-17.
31. Shim T., Jo K. Medical treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis // Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 45. – N. 4. – P. 367-374.
32. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.5. – Geneva: WHO, 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/260470> (Дата обращения 15.01.2019 г.)
33. Treatment of Tuberculosis: guidelines. – 4th ed. – WHO/HTM/TB/2009.420. – Geneva: WHO, 2009. – 147 p.
34. Wallace R., Brown-Elliott B., Ward S. et al. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001. – Vol. 45. – N. 3. – P. 764-767.
35. Weiss T., Schönfeld N., Otto-Knapp R. et al. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45. – N. 1. – P. 285-287.

36. van der Werf M., Langendam M., Huitric E., Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 39. – N. 6. – P. 1511-1519.
37. Xu H., Jiang R., Li L., Xiao H. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2012. – Vol. 16. N. 3. – P. 358-363.
38. Zhang S., Chen J., Cui P. Mycobacterium tuberculosis mutations associated with reduced susceptibility to linezolid // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016. – Vol. 60. – N. 4. – P. 2542-4.
39. Zhang X., Falagas M., Vardakas K. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7. – N. 4. – P. 603-615.
40. Zhang Z., Lu J., Song Y., Pang Y. In vitro activity between linezolid and other antimicrobial agents against Mycobacterium abscessus complex // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 90. – N. 1. – P. 31-34.
41. Zimenkov D.V., Nosova E.Y., Kulagina E.V. et al. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – Vol. 72. N. 1. – P. 1901-1906.

## Сведения об авторах

**Михайлова Юлия Дмитриевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

**Макарова Марина Витальевна** – главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (495) 964-86-37  
e-mail: makarova75@yandex.ru

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук

Адрес: г. Москва, Москворечье-Сабурово, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2  
Тел. 8 (499) 311-67-78

**Перетокина Ирина Витальевна** – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: iraperetokina@yandex.ru

**Сафонова Светлана Григорьевна** – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

**Литвинова Наталья Витальевна** – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

**Крылова Людмила Юрьевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10  
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82  
e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru