

Еремеева Н.И., Канищев В.В., Кравченко М.А., Вахрушева Д.В., Умпелева Т.В.

Современное состояние проблемы тестирования туберкулоцидных режимов применения дезсредств

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Eremeeva N.I., Kanichev V.V., Kravchenko M.A., Vakhrusheva D.V., Umpeleva T.V.

The problem for testing tuberculocidal regimes of disinfectants

Резюме

Представлены результаты сравнительной оценки чувствительности микобактерий к воздействию дезсредств (ДС). Показано, что применявшийся до 2010 г. в РФ для отработки туберкулоцидных режимов применения ДС тест-штамм *Mycobacterium B-5*, является менее резистентным к воздействию ДС, чем патогенные микобактерии. В связи с этим, в 2010 году качестве тест-микобактерий в РФ введен штамм *M. terrae* как адекватный по устойчивости клиническим штаммам *M. tuberculosis*. В статье приводятся результаты сравнительной оценки чувствительности к ДС тест-штаммов *Mycobacterium B-5*, *M. terrae* и штаммов *M. tuberculosis* разных генетических семейств, выделенных от больных туберкулезом. Установлено, что к некоторым ДС не только *Mycobacterium B-5*, но и *M. terrae* уступают по устойчивости таким генетическим кластерам *M. tuberculosis* как Ural, Beijing, Unknown. Следовательно, эффективность туберкулоцидных режимов ДС, в том числе разработанных на *M. terrae*, желательно подтверждать в отношении клинических штаммов *M. tuberculosis*.
Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, резистентность, чувствительность, дезинфицирующие средства

Summary

The results of comparative study of sensitivity to disinfectants of *Mycobacteria* are given in the article. The results of our study showed that saprophytic *Mycobacterium B-5* strain, which had been used for evaluation of tuberculocidal activity of new disinfectants to 2010, is the least resistant than pathogenic mycobacterial species. Therefore in Russia in 2010 *M. terrae* has been included as a test-*Mycobacteria*. *M. terrae* is more adequate to *M. tuberculosis*, isolated from TB patients because of being resistant to disinfectants. The results of comparative study of sensitivity to disinfectants of *Mycobacterium B-5*, *M. terrae* and *M. tuberculosis* of different genetic families are given in the article. It has been established that *Mycobacterium B-5* and *M. terrae* is less resistance to some disinfectants as compared to genetic families of *M. tuberculosis* such as Beijing, Ural, Unknown. The tuberculocidal regime effectiveness developed with the help *M. terrae* is to be confirmed by *M. tuberculosis*.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, resistance, sensitivity, disinfectants

Введение

В настоящее время существует проблема выбора эффективных дезинфицирующих средств (ДС) для проведения дезинфекционных мероприятий в противотуберкулезных медицинских учреждениях. Это обусловлено как биологическими особенностями самого возбудителя туберкулеза, так и процедурой испытания и регистрации дезсредств [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Микобактерии туберкулеза имеют уникально устроенную клеточную стенку, содержащую высокогидрофобные структуры миколарабинового пептидогликанового комплекса с выраженной концентрацией липидов, воска и жирных кислот. По-видимому, необходимы особые условия для проникновения гидрофильных туберкулоцидных веществ в клетку и преодоления гидрофобной клеточной стенки микобактерий [2]. Кроме того, микобактерии туберкулеза (МБТ) выделяются

в окружающую среду в составе слизи каплей мокроты, что дополнительно защищает их от прямого воздействия неблагоприятных факторов, в том числе воздействия ДС. Применение ДС в этом случае может быть ограничено тем, что ряд химических веществ разлагаются на нетоксичные продукты при взаимодействии с веществами белковой природы. Не случайно в ранге резистентности к химическим дезинфицирующим веществам микобактерии превосходят все известные микроорганизмы, исключая грибки и споры грибов и бактерий [7]. В связи с этим, для инактивации МБТ во внутрибольничной среде применяемые растворы ДС должны обладать надежным туберкулоцидным действием и преодолевать резистентность возбудителя [8].

Результативность дезинфекционных мероприятий будет достигнута лишь в том случае, если отработка и оценка эффективности режимов ДС проведена

адекватно реальным условиям применения и на тест-микроорганизме, адекватном по устойчивости реальному возбудителю инфекции [9].

В нашей стране при отработке туберкулоцидных режимов регистрируемых дезсредств с 1950-х годов до 2010 г. в качестве тест-микобактерий использовался сапрофитный вид *Mycobacterium B-5* [10, 11, 12]. Штамм сапрофитного *Mycobacterium B-5*, выделенный Ю.К. Вейсфейлером из почвы, отличался более высокой устойчивостью к нагреванию и способностью быстрого (в течение 3-4 дней) роста на плотной питательной среде с образованием хорошо видимых колоний. Данные по сравнительной оценке устойчивости *Mycobacterium B-5* возбудителя туберкулеза, в том числе его некоторыми госпитальными штаммами к физическим и химическим дезинфицирующим агентам относятся к 50-60-м годам прошлого столетия [13, 14, 15, 16]. В частности, было установлено, что *Mycobacterium B-5*, как и микобактерии вирулентного штамма *M. tuberculosis H37Rv*, одинаково устойчивы к нагреванию до 59-60° в течение 60 минут. Это дало основание авторам рекомендовать *Mycobacterium B-5* для использования в качестве тест-микроба для бактериологического контроля и отработки режимов камерной дезинфекции [16]. В отношении же использования *Mycobacterium B-5* в качестве тест-микроба для оценки туберкулоцидных свойств химических дезинфицирующих средств, рекомендаций эти авторы не давали. Они отмечали его более низкую устойчивость к некоторым химическим средствам (например, к 2% раствору фенола и к 5% раствору хлорамина), по сравнению с испытанными штаммами *H37Rv*, *H37Ra*, *Academia*, *Valley* микобактерий туберкулеза [16].

Вместе с тем, *Mycobacterium B-5* в течение полувека в РФ использовали для оценки туберкулоцидных свойств новых дезинфицирующих средств и отработки режимов их применения [10].

К 2007 году для применения в медицинской практике, в том числе в ЛПУ фтизиатрического профиля, было зарегистрировано более четырех сотен дезсредств на основе различных групп действующих веществ и их сочетаний. Естественно, туберкулоцидные режимы их применения были отработаны с использованием *Mycobacterium B-5*. Однако было неизвестно, насколько адекватна устойчивость этого тест-микроорганизма устойчивости возбудителя туберкулеза и его современных клинических (госпитальных) штаммов к дезсредствам на основе действующих веществ (ДВ), не существовавших на период испытания *Mycobacterium B-5* как тест-микроорганизма (в 60 годы 20 века). К таким ДВ относятся натриевая и калиевая соли дихлоризоциануровой кислоты, органические надкислоты, глутаровый альдегид, а также катионные поверхностно-активные вещества (КПАВ). В настоящее время КПАВ средства на их основе составляют более 80% от применяемых в ЛПУ ДС. Это обстоятельство не могло не вызывать беспокойства как у дезинфектологов, так и специалистов ЛПУ фтизиатрического профиля.

Совместными усилиями ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (УНИИФ) и ФБУН «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора РФ на базе лаборатории микробиологии и ПЦР диагностики ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» были проведены исследования по сравнительной оценке чувствительности патогенных (музейных и клинических) и сапрофитных видов микобактерий к воздействию различных по составу ДВ дезсредствам. Проведенные экспериментальные исследования показали, что *Mycobacterium B-5* является менее резистентным по сравнению с возбудителями туберкулеза и микобактериозов к воздействию дезсредств, особенно на основе четвертичных аммониевых соединений и других КПАВ. Соответственно туберкулоцидные режимы дезинфекции, разработанные с помощью *Mycobacterium B-5*, в большинстве случаев оказались неэффективными в отношении *M. tuberculosis*. Для обеспечения туберкулоцидной эффективности таких ДС необходимо увеличить концентрации их растворов в несколько раз, а то и на порядок. Выявление этого факта послужило основанием для экспериментального поиска адекватного тест-штамма микобактерий и изменения методологии изучения и оценки туберкулоцидной активности ДС. Результаты научных исследований, проведенные в лаборатории УНИИФ, позволили установить, что *M. terrae* является наиболее адекватным по устойчивости к ДС клиническим штаммам возбудителей туберкулеза и микобактериозов [4]. Известно, что *M. terrae* используется за рубежом в качестве тест-микроорганизма для отработки туберкулоцидных режимов применения новых дезсредств [17]. Поэтому было логичным включить *M. terrae* в методологию испытаний туберкулоцидных режимов ДС. На основании полученных результатов исследований, в 2007 г. в УНИИФ была разработана и запатентована «Методика оценки эффективности дезинфицирующих средств, применяемых в противотуберкулезных учреждениях». Данная методика легла в основу новых нормативных документов, введенных в действие в 2010 г. Это такие документы как: Руководство Р.4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности» и Методические указания МУ 3.5.2596-10 от 20.03.10 г. «Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств». В соответствии с указанными выше документами, режимы туберкулоцидной активности ДС должны основываться только на оценке их активности в отношении *M. terrae* или клинических штаммов *M. tuberculosis* [8, 11, 12].

Таким образом, при выборе ДС для применения в противотуберкулезном учреждении необходимо руководствоваться перечнем зарегистрированных в России ДС, режимы которых тестированы на тест-микобактерии *M. terrae*. В настоящее время на рынке ДС в РФ и в практике ЛПУ появились дезсредства, аттестованные в соответствии с вышеуказанными документами (перечень большинства ДС размещен на сайте www.dezreest.ru). В то же время, подавляющее большинство дезинфектантов

такой аттестации и/или переемтестации не подверглись, и при применении таких ДС их туберкулоцидные режимы могут оказаться неэффективными, а микобактерии, в отношении которых было направлено действие этих ДС, могут выработать к ним устойчивость [18].

С подобной проблемой уже столкнулись сотрудники соматических стационаров, т.к.в ряде исследований доказано развитие устойчивости к ДС у госпитальных штаммов микроорганизмов, которые обуславливали распространение внутрибольничных инфекций [19, 20].

Проблема возникновения и распространения внутрибольничного туберкулеза является весьма актуальной для противотуберкулезных учреждений. Согласно официальным данным, число профессиональных заболеваний туберкулезом органов дыхания среди медицинского персонала в течение 2006-2010 г.г. в России остается на стабильно высоком уровне и составляет от 155 до 202 случаев в год. В структуре профессиональных заболеваний работников медицинских организаций на долю туберкулеза органов дыхания приходится от 50,4% до 67,9%, что позволяет поставить туберкулез на первую ранговую позицию среди всех регистрируемых профессиональных заболеваний [21].

Проблема нозокомиального туберкулеза усугубляется распространением возбудителя туберкулеза с различными вариантами лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам: от монорезистентности до экстремальной лекарственной устойчивости. Молекулярно-генетические исследования комплекса независимых хромосомных маркеров микобактерий выявили генетическую неоднородность *M.tuberculosis* [22, 23, 24, 25, 26]. Внутри вида *M.tuberculosis* выделяют отдельные генетические семейства: Beijing, Haarlem, Lam, Ural и др. [27, 28, 29].

Многочисленные исследования изолятов микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных на территории России, свидетельствуют о широком распространении *M.tuberculosis* генетического семейства Beijing (от 34% до 70% на разных территориях РФ) [30, 31]. Штаммы генотипа Beijing демонстрируют такие важные патогенные свойства как высокая вирулентность, способность быстро размножаться в человеческих макрофагах, высокая степень лекарственной устойчивости [32, 33, 34, 35, 36, 37]. Считается, что текущая эпидемия туберкулеза в России в значительной степени связана с активным распространением лекарственно-устойчивых штаммов генотипа Beijing в человеческой популяции [27]. Кроме того, установлено, что лекарственно-устойчивые варианты генотипа Beijing могут вызывать случаи нозокомиального туберкулезной инфекции [38, 39].

Таким образом, в настоящее время имеет место циркуляция различных генетических вариантов возбудителя туберкулеза. Однако сравнительная оценка устойчивости этих микобактерий и тест-микроорганизмов (как используемых ранее *Mycobacterium*B-5, так и используемых сегодня в этом качестве *M. terrae*) к применяемым ДС не проводилась.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей ра-

боты была экспериментальная оценка устойчивости выделенных от больных туберкулезом *M. tuberculosis* разных генетических семейств, к воздействию ДС на основе различных ДВ, в сравнении с устойчивостью тест-микобактерий *Mycobacterium*B-5и *M. terrae*.

Материалы и методы

Культуры: клинические изоляты *M.tuberculosis*, выделенные от вновь выявленных больных, находившихся на лечении в клинике УНИИФ;

M. terrae DSMZ 43227, из Немецкого музея микроорганизмов и клеточных культур;

*Mycobacterium*B-5, из музея Научно-исследовательского института дезинфектологии.

Изоляты *M.tuberculosis* генотипировали методом MIRU-VNTR, используя схему на основе 15 локусов [40]. Принадлежность к генетической линии определяли путем сравнения полученных MIRU-VNTR профилей изолятов с имеющимися в базе данных «MIRU-VNTRplus» (<http://www.miru-vntrplus.org>).

В исследование были включены клинические изоляты *M.tuberculosis*, принадлежащие к следующим генетическим семействам: Beijing ЛЧ (лекарственно-чувствительный) и Beijing ШЛУ (с широкой лекарственной устойчивостью) (MIRU-VNTR профиль: 4,4,2,3,3,3,5,6,4,4,7,4,3,7,2), Ural (MIRU-VNTR профиль: 4,4,2,3,11,2,5,2,4,4,1,3,3,8) и Unknown (MIRU-VNTR профиль: 2,4,2,2,3,3,2,3,2,2,3,2,5,2 - не классифицируется по базе <http://www.miru-vntrplus.org>).

В исследование были отобраны дезинфицирующие средства, зарегистрированные и разрешенные к применению в РФ, туберкулоцидные режимы применения, которых были отработаны как на новом тест-микроорганизме *M. terrae*, так и на *Mycobacterium*B-5.

Дезинфицирующие средства, тестированные на *M. terrae*:

- «СептустинМ» (действующие вещества (ДВ): ЧАС+АМИН), производитель: ООО «Уралстинол-Био», Россия; партия №5, октябрь 2010 г.;

- «Эфликвир» (ДВ: ЧАС + Перекиси), производитель ООО «Карт-Инвест», Россия; партия № 05 от 24.05.12 г.;

Дезинфицирующие средства, тестированные на *Mycobacterium*B-5:

- «Лизарин» (ДВ: ЧАС+АМИН), производитель: ООО «Лизоформ -СПб», Россия; партия №031018, октябрь 2011 г.;

- «Мистраль» (ДВ: АМИНЫ), производитель: ООО «МК ВИТА-ПУЛ», Россия; партия №30, март 2011 г.;

- «СептолитСофт» (ДВ: ЧАС+АМИН+ГУАНИДИН), производитель: ООО «Сателлит», Россия; партия №10.03 от 22.02.2011 г.

Исследования проводили согласно методу: «Методика оценки эффективности дезинфицирующих средств, применяемых в противотуберкулезных учреждениях» (Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2009/235 от 28 июля 2009 г.; патент на изобретение №2364629 от 20 августа 2009 г.).

Таблица 1. Результаты оценки устойчивости культур *M. tuberculosis* и тест-штаммов *M. terrae*, *Mycobacterium*B-5 к воздействию дезсредств

Наименование культуры микобактерий	Количество колоний микобактерий (КОЕ) (M±m), выросших на питательной среде после воздействия растворов ДС (по препарату) тестируемых на:									
	<i>M. terrae</i>			<i>Mycobacterium</i> B-5						
	Септустин М	Эфликвир		Лизарин			Мистраль		Септолит Софт	
2,0%, 60 мин	10,0%, 120 мин	15,0%, 60 мин	0,5%, 45 мин	0,75%, 30 мин	1,0%, 45 мин	2,0%, 60 мин	3,0%, 60 мин	0,8%, 60 мин	1,0%, 60 мин	
<i>M. terrae</i>	0	0	0	>100*	73,6±4,7	33,5±13,5	4,0±2,1	0,3±0,3	0	0
<i>M. B-5</i>	0	0	0	0,6±0,3	0,5±0,5	0	0	0	0	0
<i>Beijing</i> ЛЧ	0	0	0	>100*	44,5±15,5	4,5±2,5	0,6±0,6	0	53,6±2,3	37,3±5,9
<i>Beijing</i> ШЛУ	0	0	0	85,0±15,0	60,0±10,0	10,5±1,5	9,6±4,2	1,6±1,2	36,6±2,6	2,7±0,8
<i>Ural</i>	0	0	0	>100*	56,5±13,5	37,0±21,0	1,6±1,2	0,3±0,3	36,0±2,6	2,7±0,8
<i>Unknown</i>	0	0	0	35,5±4,5	26,0±11,5	3,0±0,1	1,8±0,2	0	95,0±5,0	59,0±12,2

Примечание: * - сплошной рост микобактерий на поверхности плотной питательной среды, когда количество более 100 КОЕ, т.е. рост, не поддающийся точному подсчету.

Учет результатов исследований проводили визуально, фиксируя отсутствие или наличие и количественные показатели роста на плотной питательной среде специфических колоний микобактерий в посевах проб после воздействия дезсредства.

Наличие роста колоний характеризовали таким параметром как «интенсивность роста». «Интенсивность роста» - число колоний, выросших на поверхности питательной среды и/или на размещаемом на поверхности этой среды тест-объекте. Наличие роста колоний тест-микобактерий на тест-объекте и/или на поверхности питательной среды показывает, что тестируемое дезсредство в данном режиме применения не обеспечивает надежного туберкулоцидного эффекта, а испытываемая культура микобактерий обладает устойчивостью к этому дезсредству.

Отсутствие роста колоний тест-микобактерий на тест-объекте и на поверхности питательной среды свидетельствует о наличии у раствора дезсредств туберкулоцидной и/или микобактерицидной эффективности, достаточной для снижения уровня обсемененности объекта на 105 КОЕ/см², а испытываемая культура микобактерий является чувствительной к его воздействию.

Для описания количественных показателей использовали среднее и ошибку среднего значения (M±m). Для оценки статистической значимости различий показателей, которые имели нормальное распределение использовали критерий достоверности Стьюдента. В случаях, когда распределение показателей было далеко от нормального, применяли непараметрические критерии, в частности, критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при возможной ошибке не более 5% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Сравнительную оценку устойчивости тест-культур *M. terrae* и *Mycobacterium*B-5 культур *M. tuberculosis* к воздействию дезсредств проводили в 3-х параллельных опытах с 15 повторностями (n) для каждой культуры микобактерий и каждой концентрации раствора дезсредства. В исследованиях использовали тубер-

кулоцидные режимы применения ДС, рекомендованные соответствующей Инструкцией по применению. Результаты исследования представлены в Таблице 1.

Данные, представленные в Таблице, показывают, что туберкулоцидные режимы применения испытанных ДС, отработанные согласно новым нормативным документам, с использованием тест-микроорганизма *M. terrae*, эффективны. Отсутствие роста колоний всех испытанных культур микобактерий после воздействия растворов дезсредств «Септустин М» и «Эфликвир» в туберкулоцидных режимах применения, позволили сделать данное заключение.

Туберкулоцидные режимы применения дезсредств, отработанные на *Mycobacterium*B-5, оказались не эффективными в отношении клинических штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), выделенных от пациентов, т.к. в 93% случаев после их воздействия всех этих ДС обнаружен рост характерных колоний, что подтверждает ранее полученные данные [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что туберкулоцидные режимы применения ДС «Лизарин» (0,5% раствор – 45 мин. и 0,75% раствор – 30 мин.) не были эффективны даже в отношении *Mycobacterium*B-5, на котором они и были разработаны. Таким образом, применение дезсредств, туберкулоцидные режимы которых были отработаны на *Mycobacterium*B-5, для дезинфекции в противотуберкулезных учреждениях может быть неэффективным. Неэффективные режимы не уничтожают, а способствуют формированию устойчивости МБТ к компонентам, входящим в состав ДС. Данное обстоятельство ставит под угрозу эффективность дезинфекции в отношении возбудителя туберкулеза, а следовательно, и эпидемическую безопасность объектов медицинского учреждения и требует более тщательного подхода при выборе ДС. Таким образом, при выборе ДС, особенно для использования в противотуберкулезном учреждении, необходимо учитывать, какой тест-микроорганизм был использован для отработки туберкулоцидных режимов применения. Бесспорно, туберкулоцидные режимы должны быть испытаны на *M. terrae*, и результаты проведенного исследования еще раз подтверждают объективность и необ-

ходимость проведенной замены *Mycobacterium*B-5 как тест-микроорганизма для испытания ДС.

Сравнительная оценка устойчивости МБТ, принадлежащих к разным генетическим семействам, к воздействию ДС, показала, что в целом, они все одинаково устойчивы к воздействию туберкулоцидных растворов дезсредств, отработанных на *Mycobacterium*B-5. Однако *M. tuberculosis* генотипа Beijing ЛЧ и генотипа Unknown оказались чувствительными к воздействию 3,0% раствора ДС «Мистраль» в течение 60 минут, т.к. после воздействия данного режима рост колоний МБТ не обнаружен.

Результаты сравнительной оценки устойчивости МБТ, принадлежащих к разным генетическим семействам, и нового тест-микроорганизма *M. terrae* к воздействию туберкулоцидных режимов дезсредств показывают, что в подавляющем большинстве случаев *M. terrae* является адекватным по устойчивости к ДС клинически-мизолятам МБТ таких генетических семейств как Beijing, UralnUnknown.

Однако не исключены случаи, когда к воздействию туберкулоцидных режимов испытываемые культуры МБТ проявили большую устойчивость, чем *M. terrae* (например, ДС «Септолит Софт») - хотя вероятность такого несовпадения резистентности невысока. Учитывая, что в практике продолжают применяться ДС, испытанные на тест-микробактерии *Mycobacterium*B-5, целесообразно осуществлять оценку эффективности туберкулоцидных режимов выбираемого для применения ДС на реально-циркулирующих в ЛПУ МБТ с использованием рекомендаций МУ 3.5.2596-10 от 20.03.10 г. [11]. Данные микробиологического мониторинга устойчивости возбудителя туберкулеза к дезинфектантам, на наш взгляд, являются важным элементом эпидемиологического надзора для разработки рациональной системы мер инфекционного контроля в противотуберкулезном учреждении.

Выводы

1. Применение в противотуберкулезных учреждениях дезинфицирующих средств, туберкулоцидные

режимы которых испытаны на *Mycobacterium*B-5 создает высокий риск накопления возбудителя туберкулеза на обрабатываемых поверхностях и появления клинических штаммов с повышенной резистентностью к действующим веществам, используемым в дезинфицирующих средствах.

2. *Mycobacterium terrae* по устойчивости к дезсредствам адекватен клиническим изолятам *M. tuberculosis*, принадлежащим к разным генетическим семействам, а отработанные на этом тест-микроорганизме режимы дезинфекции являются эффективными и в отношении испытанных клинических штаммов МБТ.

3. При выборе дезсредства для применения в противотуберкулезном учреждении целесообразно подтверждать его эффективность на клинических штаммах *M. tuberculosis*, циркулирующих в данном ЛПУ.

4. Учитывая многофакторный характер проблемы возникновения и распространения нозокомиального туберкулеза, необходим комплексный подход к его профилактике, включающий современный уровень организации системы микробиологического мониторинга и меры, способствующие адекватному выбору и использованию дезсредств с туберкулоцидными режимами применения. ■

Еремеева Н.И., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных и диагностических методов исследований ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Канищев В.В. д.м.н., консультант ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Кравченко М.А., к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных и диагностических методов исследований ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Вахрушева Д.В., к.б.н., ученый секретарь «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Умелова Т.В. младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных и диагностических методов исследований ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Еремеева Наталья Ивановна; 620039 г. Екатеринбург, ул. 22 партсъезда, 50; тел.: 8-922-295-63-99, e-mail: eremeevani@yandex.ru

Литература:

1. Морозова Н.С., Корженевский С.В., Теленев А.В. Дезрезистентность микроорганизмов в проблеме внутрибольничных инфекций. Вестник ассоциации. 2001; 3: 4-5.
2. Норманский В.Е., Мартынова Л.П., Черноусова Л.Н., Те А.Е. О туберкулоцидном действии некоторых дезинфицирующих средств. Ресурс сайта www.gmed.ru
3. Федорова Л.С., Арефьева Л.И., Путинцева Л.С. Веромкович Н.А. Современные средства дезинфекции и дезинсекции. Характеристика, назначение, перспективы. М.: НПО "Союзмединформ", 1991.
4. Еремеева Н.И., Кравченко М.А., Канищев В.В., Федорова Л.С. Вопросы преодоления устойчивости микробактерий разных видов к дезинфицирующим средствам. Дезинфекционное дело. 2007; 3: 35-39.
5. Колосовская Е.Н., Техова И.Г. Современное состояние выбора дезинфекционных средств в лечебно-профилактических учреждениях. Клиническая эпидемиология. 2010; 1: 13-18.
6. Федорова Л.С. Туберкулез и дезинфекция. Дезинфекционное дело. 2007; 3: 31-34.
7. Пхакадзе Т.Я. Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4 (1): 42-48.
8. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.1.3.2630-10. «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».
9. Канищев В.В. Эффективность дезсредств в отношении различных болезнетворных микроорганизмов и гарантия ее для практики процессом регистрационных и сертификационных испытаний. Материалы

- Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы теории и практики дезинфектологии». Москва; 2008.с. 123-6.
10. «Методы оценки дезсредств с целью определения их эффективности и безопасности». Москва; 1998.
 11. МУ 3.5.2596-10 от 20.03.10 г. «Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств».
 12. Руководство Р 4.2.2643-10 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности».
 13. Архипова О.П. Непатогенная для человека модель для оценки методов и средств дезинфекции при туберкулезе. Москва: Труды ЦНИИ дезинфекционного института; 1950.с.83-89.
 14. Архипова О.П. Сравнительная оценка методов определения действия дезинфекционных средств на туберкулезную палочку. Москва: Труды ЦНИИ дезинфекционного института. 1949.с. 99-105.
 15. Архипова О.П. Эффективность в практических условиях способов дезинфекции туберкулезной мокроты, предложенных ЦНИИДИ и институтом туберкулеза АМН. Труды ЦНИИ дезинфекционного института. 1950; 6: 76-82.
 16. Алексеева М.И. Модель кислотоупорного сапрофита для бактериологического контроля эффективности камерной дезинфекции при туберкулезе. Сборник научных трудов ЦНИИД МЗ СССР по вопросам дезинфекции, дезинсекции, дератизации и стерилизации. 1961.с.67-72.
 17. Стандарт Европейского комитета по стандартизации «EUROPEAN STANDARD DIN-EN 14348:2005».
 18. Канищев В.В. Отвечает ли задачам профилактики ВБИ использование в ЛПО дезсредств в режиме, рекомендуемом в отношении бактерий (кроме туберкулеза). Дезинфекционное дело. 2011; 2: 36- 44.
 19. Горбунов В.А. Сравнительная активность некоторых дезинфектантов в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Республики Беларусь. Военная медицина 2010; 3: 46-50.
 20. Гудкова Е.И. Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных инфекций и ее микробиологический мониторинг. Бел. мед. журн. 2003; 3: 57-60.
 21. Мясникова Е.Б. Вопросы эпидемиологической диагностики нозокомиального туберкулеза. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»; Санкт-Петербург; 2011. с.79-80.
 22. Нарвская О.В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его роль в эпидемическом процессе: Диссертация д-ра мед.наук. СПб; 2003. 1- 173.
 23. Asho Ali at al.Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Cebtral Asian Strain using mycobacterial interspersed repetitive unit genotyping BMC Microbiol. 2007;7:76.
 24. Caminero J.A., Pena 18. M.J., Campos-Herrero M.I et al. Epidemiological evidence of the spread of a *Mycobacterium tuberculosis* strain of the Beijing genotype on Gran Canaria Island. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164:1165-1170.
 25. Caroline Alix-Beguec at al. Three-Year Population-Based Evaluation of Standardized *Mycobacterium tuberculosis* Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J ClinMicrobiol. 2008.
 26. Vultos T. dos, Mestre O., Rauzier J et al. Evolution and diversity of clonal bacteria: the paradigm of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS One 2008; 3:1538.
 27. Мокроусов И.В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований. Инфекция и иммунитет. 2012; 2(3): 603-614.
 28. Kovalev S.Y. at al. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping// The InternationJournal of Tuberculosis and Lung Disease. 2005; 9(7): 746-752.
 29. Lopez B., Aguilar D., Orozco H et al. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. Clin. Exp. Immunol. 2003;133: 30-37.
 30. Черноусова Л.Н., Пузанов В.А. и др. Лабораторная диагностика туберкулеза. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования. М.: Р.Валент; 2012.
 31. Toungousova O., Sandven P., Mariandyshv A., Nizovtseva N., Bjune G., Caugant D.A. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 1930-1937.
 32. Андреевская С.Н., Черноусова Л.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Кузьмин А.В. Влияние генотипа *M. tuberculosis* на выживаемость мышей при экспериментальном туберкулезе. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007; 7: 45-50.
 33. Барри Р. Блум Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. - М.: Медицина, 2002.
 34. Вишневецкий Б.И., Нарвская О.В., Васильева С.Н., Сапожникова Н.В., Мокроусов И.В., Оттен Т.Ф. Вирулентность микобактерий туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2002; 10: 33-36.
 35. Cox H.S., Kubica T., Doshetov D., Kebede Y., Ryschgerdss S., NiemannS. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. Respir. Res. 2005; 6: 134.
 36. Kraner A., Hoffner S.E., Sillastu H et al. Spread of drug-resistant pulmonary tuberculosis in Estonia. J. Clin. Microbiol.2001;39: 3339- 3345.
 37. Rad M.E., Bifani P., Martin C et al. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. Emerg. Infect. Dis.2003; 9: 838-845.
 38. Вишневецкий Б.И., Оттен Т.Ф., Нарвская О.В., Вишневецкая Е.Б. Клиническая микробиология Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу/ Под ред. чл.-корр.РАМН проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М.Пепина. С-Петербург:ЭЛБИ-СПб; 2006; 95-115.
 39. Narvskaya O., Otten T., Limeschenko E et al. Nosocomial outbreak of multidrug resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strain in St. Petersburg, Russia. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.2002; 21:596-602.
 40. Philip Supply at al. Proposal for Standardization of Optimized *Mycobacterium tuberculosis* Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis*. J ClinMicrobiol. 2006.