

Mansurova Malika Xasanovna

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan

PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology

ADVANCED MOLECULAR-GENETIC METHODS FOR DETECTION AND CONTROL OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

The resistance of mycobacterium tuberculosis to streptomycin and isoniazid is often found, the article describes the history of the development of drug-resistant tuberculosis and the difference in its occurrence in different territories of the CIS. The impact of drug-resistant tuberculosis, treatment and preventive measures is analyzed. However, the growing resistance to drugs remains a problem.

KEY WORDS: Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, genetic mutations, treatment efficacy.

Мансурова Малика Хасановна

Бухарский Государственный медицинский институт.Узбекистан

к.м.н., доцент кафедры микробиологии,вирусологии и иммунологии

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЁЗА

АННАТАЦИЯ

Часто встречается резистентность микобактерий туберкулеза к стрептомицину и изониазиду, в статье описывается история развития лекарственно резистентного туберкулеза и различие его встречаемости на разных территориях СНГ. Анализируется влияние лекарственно резистентного туберкулеза, лечение и профилактические мероприятия. Однако остается проблемой растущая резистентность к препаратам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, генетические мутации, эффективность лечения.

В последние годы на фоне снижения заболеваемости туберкулезом легких растет число случаев, вызванных микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что приводит к снижению эффективности лечения.[1]

Эффективный контроль над туберкулезом особенно сложен среди пациентов с туберкулезом с МЛУ, для которого характерна резистентность к изониазиду и рифампицину, двум наиболее мощным препаратам против туберкулеза, используемым в

стандартном лечении первой линии. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения сообщают, что к концу 2014 года 153 страны сообщили о циркуляции в регионе штаммов туберкулеза с лекарственной устойчивостью, 80 из которых имеют системы непрерывного наблюдения. Показано, что факторы резистентности, существенно усугубляющие передачу туберкулеза, устойчивых к препаратам первой, а также второй линии и показывают важность проведения более широких генно-молекулярных исследований в данной области [22].

Определение генетического полиморфизма монорезистентных микобактерий туберкулеза к изониазиду и эпидемиологическая оценка лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, разработка стратегии ведения, направленной на снижение МЛУ-ТБ типа туберкулеза в Узбекистане.[16]

Современная наука рассматривает туберкулез как многофакторное заболевание, при котором факторы окружающей среды тесно взаимодействуют с геном человека и возбудителем Туберкулез с лекарственной устойчивостью затрудняет лечение больных с резистентными штаммами туберкулеза и ставит под угрозу глобальный процесс по достижению целей, поставленных ВОЗ в Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире

Однако остается проблемой растущая резистентность к препаратам, выделяют следующие основные группы причин роста лекарственно-устойчивого туберкулёза: бактериологические, фармакологические, клинические и социально- административные . [2, 16, 24,]

Исследованиями установлено, что резистентность к различным противотуберкулезным препаратам(ПТП)возникла при несоответствующем применении, неправильном назначении, плохом качестве лекарств, несоблюдении схем лечения пациентами [2].

В современной фтизиатрии несоблюдение необходимых требований в лечебной практике является важной причиной недостаточно эффективной терапии наряду с природной резистентностью. Важной проблемой становится приобретенная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибиотикам. Резистентность к одному из препаратов переходит на устойчивость к нескольким одновременно, и появление в медицинской практике полностью лекарственно-устойчивых форм патогенов может сделать данную патологию неизлечимой.

На сегодняшний день глобально отмечается рост случаев лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя туберкулеза, в частности, множественно лекарственной устойчивости (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ)возбудителя

туберкулеза. Выявлено, что ЛУ отрицательно сказывается на результатах лечения и повышает экономические затраты на лечение туберкулеза, в особенности, когда имеется устойчивость к изониазиду и рифампицину.

ВОЗ выделяет следующие виды ЛУ: [2016]

- первичная лекарственная устойчивость – это ЛУ у больного туберкулезом, который ранее не получал ПТП или лечился ими не более 1 месяца. Изучение первичной ЛУ с использованием генетических методов позволяет прогнозировать эпидемиологическую ситуацию в регионе, так как отражает степень распространения инфекции среди населения;

- приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость – это ЛУ, формируемая в процессе лечения ПТП или выявленная при повторных случаях туберкулеза и подтвержденная при помощи генотипирования.

Повторные случаи, в том числе рецидивы туберкулеза, могут быть также результатом повторной инфекции [2].

Различают следующие разновидности МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* монорезистентность – ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* только к одному ПТПу первого ряда;

полирезистентность – ЛУ к двум или более ПТП, исключая резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину;

МЛУ – особая категория среди полирезистентных штаммов, где имеется устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от резистентности к другим препаратам;

ШЛУ – представляет собой форму МЛУ с устойчивостью как минимум к рифампицину и изониазиду, а также к любому из фторхинолонов и к одному из инъекционных лекарственных средств второго ряда – канамицину, амикацину, капреомицину. [3]

Такие штаммы могут быть устойчивы к 9 препаратам. Возникновение устойчивых к антибактериальным препаратам вариантов – закономерное явление, выражение приспособления видов к окружающей среде [21].

Развитие ЛУ микобактерий расценивается как проявление одной из форм изменчивости бактериальной клетки под влиянием химиопрепаратов. Устойчивость к рифампицину, выявленная с применением фенотипических или генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим ПТП. Ситуация сложна увеличением числа штаммов *Mycobacterium tuberculosis* МЛУ, а также видов с повышенной

способностью к трансмиссивности, таких как штаммы семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* [18].

Если полирезистентные штаммы и МЛУ можно лечить препаратами второй линии, то ШЛУ, имеющая устойчивость к антибиотикам второй линии, не оставляет вариантов лечения для клинициста. Эффективность лечения больных туберкулезом МЛУ/ШЛУ *Mycobacterium tuberculosis* составляет, только 54% МЛУ и 28% с высокой ЛУ, с позитивным терапевтическим исходом в сравнении с чувствительными к лекарствам 83% случаев [18].

В настоящее время в мире 600 тысяч больных туберкулезом, выделяющих *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ, при этом зарегистрировано только 125 тысяч случаев. Низкая эффективность лечения (до 52%) у этих больных обусловлена несвоевременным выявлением ЛУ, поздним началом использования рациональной химиотерапии, что ведет к развитию распространенных деструктивных изменений в легких, удлинение сроков прекращения бактериовыделения, хронизации процесса. [7.8]

Яблонский П.К. [2016] указывает, что резкое утяжеление структуры ЛУ происходит за счет роста МЛУ и ШЛУ, которые составили 81,9% по сравнению с предыдущими годами (28,5% в 1984-1988 гг). При внелегочном туберкулезе рост ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* продолжался опережающими темпами. Автор указывает, что быстрое утяжеление процесса наблюдалось за счет прироста МЛУ/ШЛУ штаммов – с 10,5% до 69,5%. [21].

Исследователи отмечают, что при туберкулезном спондилите – наиболее тяжелой и частой форме костно-суставного туберкулеза – из 78 изолятов *Mycobacterium tuberculosis* с профилем устойчивости МЛУ/ШЛУ 70 (89,7%) принадлежали к генотипу Beijing. Темпы прироста ШЛУ при легочном туберкулезе превышали таковые при внелегочном туберкулезе – с 26,8% до 39,5%. Авторы полагают, что ситуацию с ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* при всех локализациях заболевания можно охарактеризовать как напряженную с непредсказуемыми последствиями [6.7.8]

В настоящее время выделяют истинную генетическую и приобретенную резистентность [16]:

истинная генетическая устойчивость, являясь видовым признаком возбудителя, связана с отсутствием мишени действия антибиотика либо, плохой проницаемости клеточной стенки, в отдельных случаях проявляется в виде эффлюкса. Так, *Mycobacterium tuberculosis* обладает истинной генетической устойчивостью ко многим антимикробным

препаратам, относящимся к семействам пенициллинов, β -лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов, тетрациклических;

приобретенная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* образуется за счет развития точечных мутаций в хромосомах и формировании новых генов, контролирующих синтез новых белков-ферментов, разрушающих конкретные ПТП.

Приобретенную ЛУ подразделяют на первичную и вторичную. Первичная ЛУ определяется у больных, заразившихся лекарственно-устойчивыми штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, при том, что эти пациенты ранее не принимали противотуберкулезные препараты. Вторичная ЛУ развивается в процессе лечения больного туберкулезом, процесс развития данного феномена занимает 3-6 месяцев от начала терапии [11,14,17].

Опасность для больных представляют мультирезистентные штаммы одновременно устойчивые к изониазиду и рифампицину. Известно, что заболевания, вызванные подобными изолятами *Mycobacterium tuberculosis*, имеют прогрессирующий характер и тяжело поддаются терапии. Имеются результаты анализа клинических изолятов МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* с множественными мутациями генов, часть из которых касается изониазид. Этот препарат стал самым широко используемым препаратом при лечении туберкулеза вызванных лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий, наряду с рифампицином и пиразинамидом. Кроме того, монотерапия изониазидом в профилактических целях использовалась при лечении скрытого туберкулеза [15,18].

Установлено, что ингибирование синтеза миколовых кислот – компонента клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* изониазидом приводит к лишению кислотоустойчивости. Наличие миколовых кислот у *Mycobacterium tuberculosis* делает её устойчивой ко многим видам лечения, и их синтез абсолютно необходим для выживания этого возбудителя.

Ряд исследований показали, что изониазид проявляет свое действие против активных микобактерий в присутствии кислорода. Препарат не активен в анаэробных условиях в отношении бактерий, находящихся в латентном состоянии. Наряду с этим, немаловажное значение имеет температурный режим, так при 37°C активность усиливается и снижается при 4°C, что показывает связь изониазида с ферментативной активностью в бактериальной клетке. Дальнейшее проявление антибактериальной активности, которого зависит от активирования внутри бактериальной клетки фермента каталазы-пероксидазы – KatG [20].

Подобно другим ПТПпрепаратам у *Mycobacterium tuberculosis* резистентность к изониазиду появилась вскоре после его внедрения в практику и достигла высоких показателей за последние 20 лет. Известно несколько внутриклеточных мишней данного препарата – комплекс ферментов, участвующих в синтезе миколовых кислот. Мутации в генах, кодирующих эти белки (*inhA*, *acpM* и *kasA*) могут вызывать устойчивость к изониазиду.

По данным Бурмистровой И.А. [2018] устойчивость к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифамицину встречается у 12,1% бактериовыделителей. Полихимиорезистентность с фиксированной устойчивостью к изониазиду значительно осложняет прогноз заболевания. [5,6]

По мнению ряда авторов, устойчивость к изониазиду не только повышает риск формирования МЛУ, но и является важнейшим фактором неблагоприятного отдалённого результата лечения [9].

Наряду с этим, устойчивость микобактерий к изониазиду происходит за счет гиперпродукции мишней действия активных форм препарата. К примеру, белки, участвующие в транспорте предшественников миколовой кислоты и ее биосинтезе: ацилированный белок-носитель (ген *acpM*), синтетаза (ген *kasA*) и редуктаза (ген *inhA*) белка-носителя. Большая часть мутаций выявляются в промоторных областях перечисленных генов. Степень резистентности, связанной с гиперпродукцией мишней, обычно ниже, чем при мутациях в генах каталазы-пероксидазы. Общая распространенность устойчивости к изониазиду превышает 13% [23,24]

Отсутствие ускоренной диагностики туберкулеза с устойчивостью возбудителя к изониазиду с сохраненной чувствительностью к рифамицину может быть причиной низкой эффективности терапии и приводить к амплификации ЛУ, в том числе к формированию МЛУ.

Выявление ЛУ культуральными методами на плотных питательных средах занимает не менее 10-12 недель. Используемые в настоящее время молекуларно-генетические методы быстрого определения МЛУ возбудителя отвечают на поставленную задачу, но, не являются общедоступными, требуют особого оснащения лаборатории, дополнительного обучения персонала. Молекуларно-генетический картриджный метод позволяет одновременно выявлять ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в диагностическом материале и мутации в гене *groB*, ассоциированные с развитием ЛУ к рифамицину, часто сопряженной с устойчивостью и к изониазиду. Исследования показали высокую чувствительность (96-100%), специфичность (100%), биобезопасность метода [7,8]

Петрова Л.В. [2019] изучала влияние применения в алгоритме микробиологической диагностики 344 больных туберкулезом с МЛУ молекулярно-генетического метода ПЦР-РВ на эффективность химиотерапии. Показано, что применение ПЦР-РВ для определения в образцах диагностического материала мутаций, ассоциированных с ЛУ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, и раннее назначение на основании данного исследования соответствующей схемы химиотерапии с последующей коррекцией схемы лечения по результатам фенотипических методов тестирования ЛУ позволяет в среднем с 3,6 до 2,5 мес. Сократить сроки прекращения бактериовыделения, определяемого методом посева. [13,16]

При исследование изучали частоту, спектр и характер первичной ЛУ *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных инфильтративным туберкулезом легких за 9-летний период. Выявлено повышение частоты ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* в 1,4 раза, а также увеличение резистентности к большему количеству ПТП. Установлено увеличение удельного веса МЛУ возбудителя в 3 раза. [11,12]

Авторами исследованы ЛУ, спектр мутаций, обусловливающих резистентность к рифампицину и изониазиду, жизнеспособность, цитотоксичность и проведено генотипирование 111 клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*. Сполиготипирование выявило 28 сполиготипов; наибольшее число штаммов принадлежало к генетическим семействам Beijing и LAM. Типирование 59 штаммов сполиготипа SIT1 (Beijing) позволило дифференцировать 19 вариантов IS6110-RFLP-профилей: 13 были индивидуальны, 6 представлены кластерами. Кластеры A0 и B0 включали наибольшее число штаммов *Mycobacterium tuberculosis* 21 (35,6%) и 17 (28,8%) соответственно. Высокая частота МЛУ и ШЛУ штаммов Beijing была ассоциирована с мутациями *rpoB* Ser531→Leu и *katG* Ser315→Thr. Уровень устойчивости к изониазиду *in vitro* МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов, особенно LAM, был высоким при сочетании мутаций *katG* Ser315→Thr и *inhA*_T15 [12,13,16].

Олигонуклеотидный микрочип позволяет идентифицировать суммарно, 99 мутаций, а формат анализа «один образец-одна стадия ПЦР-один биочип» позволяет за один день выявлять *Mycobacterium tuberculosis* со МЛУ и ШЛУ. С использованием разработанного подхода проведен анализ 63 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся разными профилями ЛУ, и определен спектр мутаций, встречающихся в штаммах *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ и с ШЛУ. Приведена оценка диагностической значимости включения дополнительных генетических локусов при определении устойчивости микобактерий [10].

Проведена оценка эффективности режимов химиотерапии, включающих противотуберкулезный препарат бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя в Амурской области. Применение бедаквилина совместно с другими ПТП показало высокую эффективность по критериям негативации мокроты, а также рубцеванию полостей распада ранее неэффективно леченных больных. Схемы химиотерапии с включением бедаквилина показали удовлетворительный профиль безопасности [18,19].

Аксеновой В.А. и соавт. [2018] представлена характеристика очагов туберкулезной инфекции, находясь в которых дети заболели туберкулезом с МЛУ. Установлено, что риск развития у детей туберкулеза с МЛУ возможен при контакте с больным туберкулезом при неустановленной ЛУ к рифампицину, что необходимо учитывать при назначении режима химиотерапии.[2,3,6]

Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких может быть достигнута при изначальном назначении схемы химиотерапии по данным картриджного теста с последующей коррекцией по результатам метода пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста *Mycobacterium tuberculosis*. При этом условии сроки заживления деструктивных изменений в легких не зависели от ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* [7.8.9]

В процессе химиотерапии изучены частота и характер побочных реакций на ПТП второго ряда у 324 больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. Побочные реакции, вызванные одним или двумя ПТП, не оказали отрицательного влияния на эффективность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 ПТП и более [18,19].

Проведена сравнительная оценка эффективности химиотерапии туберкулеза у 185 пациентов с туберкулезом легких, определенной с помощью картриджной тест-системы GeneXpert MTB/RIF и определенной посевом на жидких средах. Назначение химиотерапии по результатам теста GeneXpert MTB/RIF, с последующей коррекцией по результатам посева на Bactec MGIT 960, достоверно способствует у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя улучшению результатов лечения как по скорости прекращения бактериовыделения, так и по скорости закрытия деструкций, по сравнению с группой, где коррекцию лечения проводили только по результату посева на жидкие

среды. При этом использование теста GeneXpert MTB/RIF значительно сокращает число случаев коррекции химиотерапии или перехода на другой режим [16,17].

Региональные исследования в Республике Узбекистан показали, что распространенность МЛУ туберкулеза среди впервые выявленных больных составила 23%, а среди рецидивов 62%. Результаты стратегии DOTS показали неэффективность терапии препаратами первой линии среди некоторых пациентов. Высокий уровень туберкулеза с МЛУ выявлен в РКК. 13% пациентов, которые никогда не лечились от туберкулеза, были инфицированы штаммом с МЛУ

По данным Сайфутдинова З.А., в 2010-2021 гг. было проведено тесты на чувствительность к изониазиду у 10 815 культур *Mycobacterium tuberculosis*, и результаты исследования показали, что устойчивость к этому препарату составила 58%. Однако исследования в некоторые годы показали, что этот показатель составлял 73% (2011 г.), 61% (2012 г.) и 66% (2016, 2018).

Учитывая важность мутаций в гене *InhA* в развитии штаммов МЛУ ТБ, более широкое исследование этой мутации одновременно показало, что *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует перекрестную резистентность к препарату протеонамид/этионамид, который входит на 2-линию противотуберкулезных препаратов. Хотя, мутация в гене *InhA*, обнаруженная молекулярно-генетическим методом (17%), была ниже, чем устойчивость к этионамиду/протионамиду, выявленная фенотипическим ТЛЧ (31%), ранняя диагностика (в течение 2-3 дней) и своевременное применение соответствующей терапии пациентам сокращает интервал выдачи результатов до 45 дней.

На сегодняшний день осуществляются попытки совершенствования профилактических и лечебных мероприятий по туберкулезной инфекции. Подтверждено совпадение спектра ЛУ МБТ заболевших из контакта детей и взрослых с источником инфекции [1,2].

Разрабатываются попытки разработки модели больного с лекарственно устойчивым туберкулезом легких. Дальнейшее изучение лекарственной устойчивости создает перспективные возможности для ограничения резистентности туберклезной инфекции.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

- 1.Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Однинец В.С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулоз и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36.
- 2.Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И. Ю., Черноусова Л.Н., Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости // Вестник РГМУ. – 2020. - №1. – С.22-28.

- 3.Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Назаренко М.М., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинский альянс № 4, 2017. – С.51-55.
4. Беляева Е.Н., Дьякова М.Е., Эсмединская Д.С., Сапожникова Н.В., Старшинова А.А.
5. Захаров А.В. Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. - Москва 2019. – 205 с.
- 6.Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких // Сибирское медицинское обозрение, 2013, 1. – С.66-69.
- 7.Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Догонадзе М.З., Оттен Т.Ф., Вишневский Б.И. лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Инфекция и иммунитет. – 2011. - Т. 1, № 4. - С. 341–348.
- 8.Mansurova M.Kh. and others // Features of the course of disease in reacting positively to brucellosis // Doctor's herald. – Samarkand, 2015. - № 2. – Р. 8-11.
- 13.Марио К. Равильоне, Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза - новая стратегия воз в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. - Том 94, № 11, 2016. – С.7-
14. Нуртазина Ж.Б., Скак Кулия Современные проблемы лекарственно-устойчивых форм туберкулеза // Фундаментальная и прикладная наука: основные итоги 2016 года. Материалы II Ежегодной международной научной конференции Санкт-Петербург, Россия – Северный Чарльстон, Южная Каролина, США. - 2016. - С.39-47
15. Петрова Л. В., Севастьянова Э. В., Васильева А. М., Куклина Е. А., Соловьев Ю. А., Черноусова Л. Н. Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 40-44.
- 16.Савинова А.А., Усанина Л.В. Механизмы антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулеза // Международный студенческий научный вестник. – 2017. 17.
- 17.Самойлова А.Г., Буракова М.В., Васильева И.А., Ленская В.В., Ваниев Э.В. Влияние экспресс-детекции резистентности *M.tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких, Том 94, № 9, 2016. – С.18-23.
18. Сайфутдинов З.А., Н.А.Шадманова Повышение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана, Узбекистан, Ташкент 2019 №4 (97). С. 98-103.

- 19.Сайфутдинов З.А., Тилляшайхов М.Н., Рашидов З.Р., Хакимов М.А., Исматов Б.Н. Особенности выявления микобактерии туберкулеза в моче бактериологическими методами при туберкулезе мочевых путей // «Микробиология в современной медицине» Материалы третьей всероссийской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием, Россия. Казань 2015, стр 47-48.
- 20.Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
- 21.Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
- 22.Черняева Е.Н. Биохимические механизмы лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Вестник СПбГУ. Сер. 3. 2012. Вып. 2 Стр.77-91.
- 23.Яблонский П.К. Лекарственная устойчивость *mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания Б.И. Журавлев Инфекция и иммунитет 2016, Т. 6, № 2, с. 133–140.
- 24.Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffre, A., Sabio y Garcia, J., Morbidoni, H. R., et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex // Virulence. 2013. Vol. 4. № 1. P. 3-66. doi: 10.4161/viru.22329. Epub 22012 Oct 22317.
- 25.Jagielski T. Mutation profiling for detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3214 –3221 doi:10.1093/jac/dkv253 Advance Access publication 25 August 2015
- 26.Jagielski, T. Identification and analysis of mutations in the katG gene in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Pneumonologia i alergologia polska* 81, 298–307 (2013).