

УДК.: 577.21, УДК 616-002.5

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.04>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ АЗЕРБАЙДЖАН

¹Нурия САЛИМОВА, канд. мед. наук.,²Дмитрий ГРЯДУНОВ, др. биол. наук¹НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наукe-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме. С целью ранней диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза исследовано 198 образцов мокроты, полученных у первичных больных с различными клиническими формами туберкулеза легких, с использованием молекулярно-генетического метода набора реагентов «ТБ-ТЕСТ». Применение молекулярно-генетического метода определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, значительно ускоряет диагностику, позволяя в течение 2-3 дней назначить больному рациональный режим терапии при поступлении в клинику. Метод обеспечивает одновременную идентификацию мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*, а также определяет основные клинически значимые генотипы *M. tuberculosis*, что дает возможность своевременно корректировать проводимое специфическое лечение.

Ключевые слова: Лекарственно-устойчивый туберкулез, «ТБ-ТЕСТ», молекулярно-генетический метод.

Summary. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from newly identified tuberculosis patients in the Republic of Azerbaijan.

In order to facilitate the early diagnosis of drug-resistant tuberculosis, a total of 198 sputum samples were subjected to analysis using the “TB-TEST” molecular genetic diagnostic kit. The samples were obtained from primary patients presenting with a range of clinical forms of pulmonary tuberculosis. The use of a molecular-genetic assay with high sensitivity and specificity for the determination of drug susceptibility in the tuberculosis pathogen markedly accelerates the diagnosis process, enabling the prescription of a rational therapeutic regimen within a timeframe of 2-3 days upon admission to the clinic. The method simultaneously identifies mutations in the *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB* genes, and determines the primary clinically significant genotypes of *M. tuberculosis*. This enables prompt and targeted treatment adjustments.

Key words: Drug-resistant tuberculosis, „TB-TEST”, molecular genetic method.

Rezumat. Caracteristicile genetice moleculare ale tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* izolate de la pacienții cu tuberculoză nou identificați din Republica Azerbaidjan.

În scopul diagnosticării precoce a tuberculozei rezistente la medicamente, 198 de probe de sputa obținute de la pacienți primari cu diferite forme clinice de tuberculoză pulmonară au fost examinate folosind metoda genetică moleculară, setul TB-TEST. Utilizarea unei metode genetice moleculare pentru determinarea sensibilității la medicament a agentului patogen al tuberculozei, care are sensibilitate și specificitate ridicate, accelerează semnificativ diagnosticul, permițând pacientului să i se prescrie un regim de tratament rațional în 2-3 zile de la internarea în clinică. Metoda oferă identificarea simultană a mutațiilor în genele *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB* și, de asemenea, determină principalele genotipuri semnificative clinic ale *M. tuberculosis*, ceea ce face posibilă corectarea în timp util a tratamentului specific.

Cuvinte cheie: Tuberculoză drogrezistentă, „TB-TEST”, metodă moleculară genetică.

Введение.

В последние годы у больных туберкулезом увеличилась выявляемость штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ). Рост лекарственной устойчивости (ЛУ) *M. tuberculosis* представляет собой серьезную проблему для современного здравоохранения. В связи с этим особое внимание уделяется молекулярным

механизмам развития ЛУ при туберкулезе [2,3]. Природа устойчивости к ПТП обусловлена изменениями в структуре генома *M. tuberculosis* [4,8]. Геном МБТ был полностью расшифрован в 1998 г. группой авторов под руководством S.Cole и соавт.[5]. В результате полного секвенирования генома было выяснено, что хромосома МБТ состоит из 4 411 529 пар оснований, формирующих

4000 генов, имеет высокое содержание пар «гуанин+цитозин», которое отражается в соответствующем аминокислотном составе кодируемых белков. ЛУ развивается в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в различных генах МБТ [4,7]. Известны гены МБТ ответственные за резистентность к ПТП, также изучены механизмы развития устойчивости к препаратам, связанные с возникновением мутаций в этих генах [3]. Туберкулез, вызванный резистентным к ПТП возбудителем – представляет собой наиболее опасную форму нередко приводящую к неблагоприятным исходам [8,9]. Для назначения больному оптимальной схемы лечения ПТП важно не только обнаружить возбудителя, но и в максимально короткие сроки определить его чувствительность к ПТП, прежде всего к рифампицину (Rif) и изониазиду (Н) [10,11]. Ранняя диагностика резистентного туберкулеза в реальной клинической практике затруднена в связи с тем, что - традиционный метод абсолютных концентрации на плотной среде Левенштейна-Йенсена (ЛЙ) для тестирования ЛЧ занимает не менее 45-90 дней [11,12]. С помощью молекулярно-генетических методов, основанных на выявлении точечных мутаций, ассоциированных с резистентностью к ПТП, можно решить проблему ранней диагностики резистентного туберкулеза [13,15]. Среди молекулярно-биологических методов, применяемых для выявления МЛУ и пре-ШЛУ форм (предширокой лекарственной устойчивости) ТБ, особую нашу занимает разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» (Регистрационное удостоверение Росздравнадзора РЗН 2014/1709), обеспечивающий одновременное установление основных генотипов возбудителя туберкулеза и идентификацию генетических детерминант устойчивости МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам, капреомицину и этамбутолу [16,17]. Установленные корреляции между генетическими маркерами резистентности и уровнем фенотипической чувствительности возбудителя ТБ к ПТП позволяют дифференцированно назначать высокие дозы лекарств или наоборот, удалять конкретные препараты из схем терапии МЛУ и преШЛУ ТБ [18].

Цель исследования.

Целью настоящей работы является идентификация генетических детерминант устойчивости МБТ к препаратам первого и

второго ряда в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*, а также определение генотипов МБТ, выделенных в штаммах, полученных от впервые выявленных больных туберкулезом в Азербайджанской Республике.

Материалы и методы.

Обследовано 198 больных в возрасте от 18 до 80 лет с различными клиническими формами туберкулеза, впервые поступивших в отделения туберкулеза НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики. Из 198 пациентов 53 (26,8%) составили женщины и 145 (73,2%) мужчины. Для идентификации мутаций в генах МБТ, ассоциированных с устойчивостью к ПТП, использовали набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» [17, 19]. Пробоподготовку клинического материала (мокрота, бронхиальный секрет, бронхоальвеолярный лаваж) и экстрагирование ДНК МБТ из диагностических проб осуществляли, исходя из руководства к набору реагентов «ТБ-ТЕСТ». Процедура анализа включала мультиплексную ПЦР с адаптерными праймерами и циклической элонгацией с целью одновременной амплификации и флуоресцентного маркирования 17 локусов генома *M.tuberculosis*, с последующей гибридизацией на гидрогелевом биочипе. Биочип, являющийся ключевым компонентом разработанного набора, позволяет идентифицировать ДНК *M.tuberculosis complex*, устанавливать принадлежность возбудителя к наиболее распространенным генотипам Beijing B0/W148, Haarlem, LAM, Ural и выявлять, суммарно, 120 генетических детерминант лекарственной устойчивости, в том числе:

- 28 мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с устойчивостью к Rif;
- 11 мутаций в гене *katG*, 5 мутаций в гене *inhA*, 5 мутаций в гене *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью к Н;
- 15 мутаций в гене *gyrA*, 23 мутации в гене *gyrB*, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам (FQ);
- 4 мутации в гене *rrs*, 6 мутаций в гене *eis*, ассоциированных с устойчивостью к канамицину (KAN), амикацину (АМК), капреомицину (CAP);
- 23 мутации в гене *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу (ЕМВ).

Результаты анализа на биочипах регистрировали с использованием универсального аппаратно-программного комплекса для анализа биочипов (УАПК) с соответствующим программным обеспечением «Imageware» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия). Исследование

проводилось совместно с сотрудниками Института Молекулярной Биологии им. В.А.Энгельгардта РАН и НИИ Легочных Заболеваний МЗ Азербайджанской Республики.

Результаты и обсуждение.

В 198 образцах ДНК, полученных из мокроты впервые выявленных больных туберкулезом, с использованием набором «ТБ-ТЕСТ», выявлено 62 варианта мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC*, *embB*, *rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*. Из выявленных 62 вариантов мутаций 16 типов (26%) приходилось на ген *rpoB*; 16 (26%) – встречались в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*; 11 (18%) – в гене *emB*; 12 (19 %) наблюдали в генах *gyrA* и *gyrB*; 7 (11 %) в генах- *rrs* и *eis*. Как видно из таблицы 1, в гене *rpoB* наиболее часто (78,0%) выявляли мутацию Ser 531Leu (замена аминокислоты серин на лейцин) в кодоне 531 приводящая к формированию высокой степени резистентности МБТ к рифампицину. В то же время, Азербайджанская популяция возбудителя туберкулеза характеризовалась достаточно высокой степенью гетерогенности по мутациям в гене *rpoB*, характерным для устойчивых к рифампицину МБТ. Так, немалая доля штаммов обладала заменами в кодонах 526 и 516 гена *rpoB* (Таблица 1).

Выявлено 16 вариантов мутаций в генах *katG* (82,3%), *inhA* (10,9%), *ahpC* (6,8%), ассоциированных с устойчивостью к изониазиду (Н). Большинство замен зарегистрировано в

гене *katG*, с преобладанием замены серина на треонин в кодоне 315 (Ser315Thr) 26,8%). Вторым по распространенности являлась также замена в кодоне 315 гена *katG* (Ser315Gly). В генах *inhA* и *ahpC* найдены мутации с заменами нуклеотидов, ассоциированные низким уровнем устойчивости к изониазиду, в частности, преобладала замена цитозина на тимин, локализованная в 15 позиции гена *inhA* (T15(C→T)) (Таблица 2).

В исследуемой выборке детерминанты устойчивости к изониазиду регистрировали одновременно в нескольких генах (21,2%); одновременно в двух разных генах - 20,7% (n=40), из них: *katG*+*inhA* – 16,6% (n=32); *katG*+*ahpC* –3,1% (n=6); *ahpC*+*inhA* – 1,0% (n=2). Наиболее часто встречались комбинация мутаций в генах *katG* и *inhA* (Ser315Thr+T15). В четырех штаммах выявляли комбинацию мутаций S315T/I335V в двух разных кодонах гена *katG*. Один изолят содержал мутации сразу в трех генах (*katG*+*inhA*+*ahpC*).

Выявлено 11 вариантов мутаций в различных локусах гена *embB*, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу(Таблица 3). Обнаружена комбинация мутаций N296H/M302I1 в двух разных кодонах гена *embB*. Исследуемая выборка характеризуется существенной гетерогенностью по заменам в гене *embB*. Доминирующими мутациями являлись Met306Val (33,1%), Glu497Arg (23,1%), Asp296Ala (19,0%).

Таблица 1

Мутации в гене *rpoB* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ»

Препарат	Ген	Кодон	Аминокислотные замены	Количество (%)
Р И Ф А М П И Ц И Н	<i>rpoB</i>	533	Leu533Pro	3 (1,7%)
		531	Ser 531Leu	135 (78,0%)
			Ser531Trp	1 (0,6%)
		526	His526Asp	15 (8,5%)
			His526Tyr	1 (0,6%)
			His526Asn	1 (0,6%)
			His526Cys	2 (1,2%)
			His526Leu	1 (0,6%)
			His526Arg	1 (0,6%)
		516	Asp516Val	7 (4,0%)
			Asp516Gly	1 (0,6%)
			Asp516Tyr	1 (0,6%)
			Asp516Glu	1 (0,6%)
		513	Asn513Gly	1 (0,6%)
			Gln513Gly	1 (0,6%)
		511	Leu511Pro	1 (0,6%)

Таблица 2

Мутации в генах *katG*, *inhA* и *ahpC* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ»

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Нуклеотидные замены	Количество n (%)
И З О Н И А З И Д	katG	159 (82,3%)	315	Ser315Thr(1)	AGC®ACC	139 (72,0%)
				Ser315Gly	AGC®GGC	5 (2,6%)
				Ser315Thr(2)	AGC®ACA	3 (1,6%)
				Ser315Arg(1)	AGC®CGC	2 (1,0%)
				Ser315İle	AGC®ATC	1 (0,5%)
				Ser315Asn	AGC®AAC	1 (0,5%)
			328	Trp328Leu	TGG®TTG	2 (1,0%)
			335	İle335Val	ATC®GTC	6 (3,1%)
	inhA	21 (10,9%)	A8	-	T®A	2 (1,0%)
			T15	-	C®T	15 (7,8%)
			G8	-	T®G	3 (1,6%)
			G16	-	A®G	1 (0,5%)
	ahpC	13 (6,8%)	A6	-	G®A	5 (2,6%)
			T10	-	C®T	4 (2,1%)
			T12	-	C®T	3 (1,6%)
			A9	-	G®A	1 (0,5%)

Таблица 3

Мутации в гене *embB* МБТ, выявленные с использованием набора «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Число n (%)
Э Т А М Б У Т О Л	<i>embB1</i>	62 (51,3%)	306	Met306Val	40 (33,1%)
				Met306İle (1)	9 (7,4%)
				Met306İle (2)	6 (5,0%)
				Met306Leu	1 (0,8%)
			319	Tyr319Cys	2 (1,7%)
				Tyr319Ser	1 (0,8%)
			296	Asn296His	3 (2,5%)
	<i>embB2</i>	23 (19,0%)	354	Asp296Ala	23 (19,0%)
	<i>embB3</i>	36 (29,7%)	497	Glu497Arg	28 (23,1%)
			406	Gly406Ala	1 (0,8%)
				Gly406Asp	7 (5,8%)

Резистентность к препаратам группы фторхинолонов была обусловлена 12 типами мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* (Таблица 4). Большая их часть зарегистрирована в 94 кодоне гена *gyrA* (D94G/S95T- 40,6%). На втором месте по частоте встречаемости в гене *gyrA* находилась замена в 90 кодоне аланина на валин (A90V-22,0%). Третьей по встречаемости была замена аспарагина на аспартат в кодоне 538 гена *gyrB* (N538D – 5,5%).

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к канамицину, амикацину и капреомицину, были локализованы в гене *rrs* с тремя вариантами мутаций и в гене *eis* – с 4 типами мутаций

(Таблица 5). Наиболее частой мутацией в гене *rrs* была замена аденина на гуанин (a140lg – 47,3%)

Анализ результатов генотипирования *M. tuberculosis* с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ» показал преобладание МБТ генотипа Beijing (Рисунок 1). Принадлежность МБТ к данному генотипу коррелировала с выявлением МЛУ-или преШЛУ-фенотипа, что указывает на клиническую значимость выявления данного кластера. Детальный анализ 198 штаммов позволил выявить 11 различных генетических кластеров МБТ: 39,4% (n=78) относились к кластеру Beijing; 19,7% (n=39) к субкластеру

Таблица 4

Мутации в генах *gyrA* и *gyrB* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Аминокислотные замены	Количество n (%)
Ф Т О Р Х И Н А Л О Н Ы	<i>gyrA</i>	81 (89,0%)	94/95	D94G/S95T	37 (40,6%)
				D94A/S95T	4 (4,4%)
				D94H/S95T	1 (1,1%)
				D94N/S95T	9 (9,9%)
				D94V/S95T	1 (1,1%)
				D94Y/S95T	3 (3,3%)
			90	Ala90Val	20 (22,0%)
			91	Ser91Pro	6 (6,6%)
	<i>gyrB</i>	10 (11,0%)	485	Arg485Leu	1 (1,1%)
			543	Ala543Thr	1 (1,1%)
			538	Asn538Asp	5 (5,5%)
			539	Thr539Asn	3 (3,3%)

Таблица 5

Мутации в гене *rrs* и *eis* МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Препарат	Ген	Всего n (%)	Кодон	Нуклеотидные замены	Всего n (%)
Аминогликозиды, капреомицин, канамицин, амикацин	<i>rrs</i>	54 (49,1%)	1401	A®G	52 (47,3%)
			1402	C®T	1 (0,9%)
			1484	G®T	1 (0,9%)
	<i>eis</i>	56 (50,9%)	10	G®A	14 (12,7%)
			12	C®T	21 (19,1%)
			14	C®T	15 (13,6%)
			37	G®T	6 (5,5%)

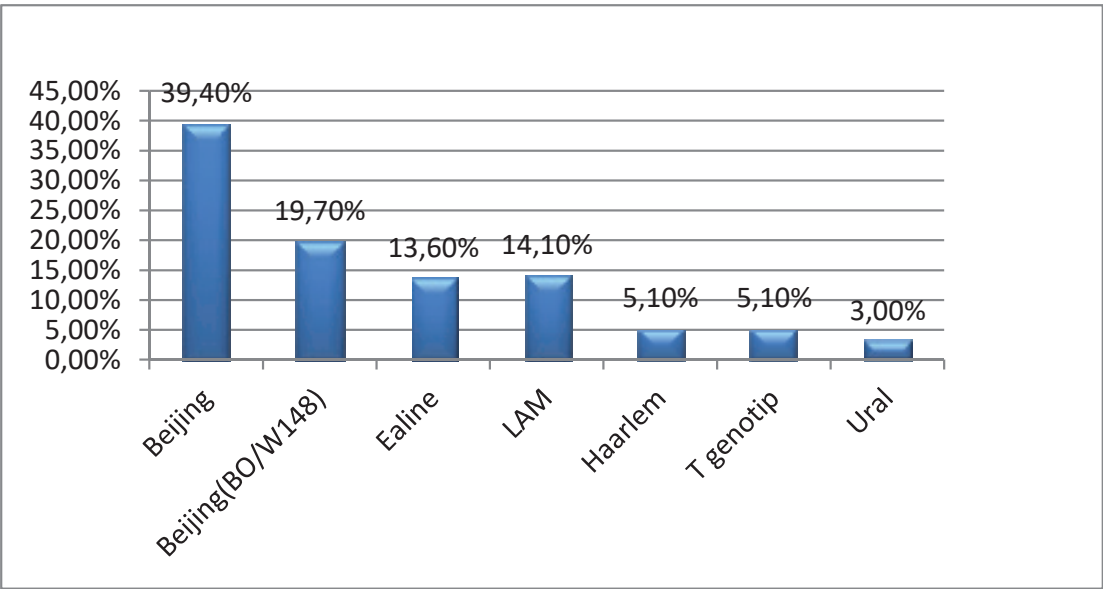


Рисунок 1. Генотипы МБТ, выявленные с использованием набора реагентов «ТБ-ТЕСТ».

Beijing BO/W148; 13,6% (n=27) к EA line (Евро-Американской линии); 14,1% (n=28) относились к подтипам кластера LAM (LAM9-Латинская Америка, LAM11-ZWE – Зимбабве); 5,1% (n=10) принадлежали к кластеру Harlem (H3 и H4); 5,1% (n=10) принадлежали к подтипам кластера T (T1 и T5_Rus) и 3,0% (n=6) относились к кластеру Ural.

Выводы.

1. В ходе проведенных исследований у штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных туберкулезом Республики Азербайджан, выявлено 62 варианта мутаций. Штаммы отнесены к 11 различным генотипам, что показывает высокую гетерогенность Азербайджанской популяции возбудителя туберкулеза.

2. Частоты встречаемости штаммов, устойчивых к ПТП первого и второго ряда, варьируют:

А. Как и в других регионах мира, в Азербайджане доминируют следующие мутации: Ser 531Leu в гене *rpoB* – (78,0%); Ser315Thr(1) в гене *katG* – (72,0%); Met306Val в гене *embB* – (33,1%); D94G/S95T в гене *gyrA* – (40,6%); a1401g в гене *rrs* – (47,3%)

В. В то же время, для Азербайджана характерны также следующие мутации: His526Asp/ Asp516Val в гене *rpoB*; Ser315Gly/ Ile335Val в гене *katG*; Glu497Arg/ Asp296Ala в гене *embB*; N538D в гене *gyrB*; (c12t/c14t/g10a) в гене *eis*.

3. Среди различных генотипов МБТ по частоте встречаемости преобладали представители кластера Beijing (включая субкластер Beijing BO/W148).

Заключение.

Молекулярно-генетический метод набор реагентов «ТБ-ТЕСТ» можно считать концептуальным в правильном подборе химиотерапии при последующем лечении больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Рациональный выбор химиотерапии на ранней стадии заболевания более целесообразен с фармако-экономической точки зрения, поскольку характеризуется невысокой стоимостью и сопоставимой эффективностью.

Список литературы.

1. *Global tuberculosis report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Farhat M., Cox H., Ghanem M., et al. *Drug-resistant tuberculosis: a persistent global health concern*. Nat. Rev. Microbiol., 2024; 22(10):617-35.
3. Hameed H.M.A., Islam M.M., Chhotaray C., et al. *Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-Mycobacterium*

tuberculosis Strains. Front. Cell. Infect. Microbiol., 2018; 8:114.

4. Swain, S.S., Sharma, D., Hussain, T., & Pati, S. *Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*. Emerg. Microbes & Infect., 2020; 9(1):1651–63.
5. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. *Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence*. Nature, 1998; 393(6685):537-44.
6. Sachan R.S.K, Mistry V., Dholaria M., et al. *Overcoming Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance: Novel Medications and Repositioning Strategies*. ACS Omega, 2023; 8(36):32244-57.
7. Walker T.M., Miotto P., Köser C.U., et al. *The 2021 WHO catalogue of Mycobacterium tuberculosis complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis*. Lancet Microbe, 2022; 3(4):e265-e273.
8. Zürcher K, Reichmuth ML, Ballif M, et al. *Mortality from drug-resistant tuberculosis in high-burden countries comparing routine drug susceptibility testing with whole-genome sequencing: a multicentre cohort study*. Lancet Microbe, 2021; 2(7): e320-e330.
9. Chen Y., Chen W., Cheng Z., et al. *Global burden of HIV-negative multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis based on Global Burden of Disease Study 2021*. Science in One Health., 2024; 3: 100072.
10. Jang J.G., Chung J.H. *Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Yeungnam Univ. J. Med., 2020; 37(4): 277-85.
11. Sanchini A., Lanni A., Giannoni F., Mustazzolu A. *Exploring diagnostic methods for drug-resistant tuberculosis: A comprehensive overview*. Tuberculosis (Edinb)., 2024; 148: 102522.
12. Antimycobacterial Susceptibility Testing Group. *Updating the approaches to define susceptibility and resistance to anti-tuberculosis agents: implications for diagnosis and treatment*. Eur. Respir. J., 2022; 59(4): 2200166.
13. Nandlal L., Perumal R., Naidoo K. *Rapid Molecular Assays for the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis*. Infect. Drug Resist., 2022; 15: 4971-84.
14. Nguyen T.N.A, Anton-Le Berre V., Bañuls A.L., Nguyen T.V.A. *Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review*. Front. Microbiol., 2019; 10: 794.
15. Khan Z., Ualiyeva D., Jamal K., et al. *Molecular diagnostics and potential therapeutic options for mycobacterium tuberculosis: Where we stand*. Medicine in Omics, 2023; 8: 100022.
16. Беспярых Ю.А., Шитиков Е.А., Зименков Д.В., и др. *Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis при помощи экспериментального набора «ТБ-ТЕСТ»*. Пульмонология, 2013; 4: 77-81.

17. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V., et al. *Simultaneous drug resistance detection and genotyping of Mycobacterium tuberculosis using a low-density hydrogel microarray*. J. Antimicrob. Chemother., 2016; 71(6): 1520-31.
18. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A., et al. *A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the Bactec MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in Moscow, Russia*. PLoS One, 2016; 11(11): e0167093.
19. Gryadunov D.A., Shaskolskiy B.L., Nasedkina T.V., et al. *The EIMB hydrogel microarrays technology: thirty years later*. Acta Naturae, 2018; 4(39): 4-18.
20. Shea J, Halse TA, Kohlerschmidt D, et al. *Low-Level Rifampin Resistance and rpoB Mutations in Mycobacterium tuberculosis: an Analysis of Whole-Genome Sequencing and Drug Susceptibility Test Data in New York*. J. Clin. Microbiol., 2021; 59(4): e01885-20.