



Богуш Л.С. ✉, Слизень В.В., Давидовская Е.И., Иванова А.Л., Николенко Е.Н.,
Суркова Л.К.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Нетуберкулезные микобактерии: проблема лекарственной резистентности в лечении пациентов с микобактериозом легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Богуш Л.С., Слизень В.В., Иванова А.Л., Николенко Е.Н.; редактирование – Богуш Л.С., Давидовская Е.И., Суркова Л.К.

Подана: 06.03.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Нетуберкулезные микобактерии являются потенциально патогенными микроорганизмами, которые обладают способностью вызывать микобактериоз легких с формированием гранулематозного воспаления с казеозным некрозом. Виды нетуберкулезных микобактерий отличаются как по степени вирулентности, так и по лекарственной резистентности, что не позволяет изначально оценивать причину микобактериоза легких как бактериологически идентичную. Статья содержит данные результатов типирования клинически значимых нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов с микобактериозом легких, и данные по распространенности заболевания в Республике Беларусь. В статье обсуждаются проблема и причины лекарственной резистентности нетуберкулезных микобактерий с позиции эффективности лечения пациентов с микобактериозом легких. Материал содержит результаты анализа лекарственной чувствительности клинически значимых культур нетуберкулезных микобактерий к макролидам и аминогликозидам пациентов диспансерной группы наблюдения, $n=136$. В статье обсуждаются устойчивость нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам группы макролидов и аминогликозидов и генетические механизмы резистентности к ним за счет изменчивости генов *erm*, *rrl* и *rrs*.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз легких, лекарственная резистентность, макролиды, аминогликозиды, мутации генов *erm*, *rrl*, *rrs*



Bohush L. ✉, Slizen V., Davidovskaya E., Ivanova A., Nikolenko E., Surkova L.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Non-Tuberculous Mycobacteria: The Problem of Drug Resistance in the Treatment of Patients with Pulmonary Mycobacteriosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Bohush L., Slizen V., Ivanova A., Nikolenko E.; editing – Bohush L., Davidovskaya E., Surkova L.

Submitted: 06.03.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

Nontuberculous mycobacteria represent potential pathogens that have the ability to cause pulmonary mycobacteriosis with the formation of granulomatous inflammation with caseous necrosis. Species of nontuberculous mycobacteria differ both in the degree of virulence and drug resistance from each other, which does not allow the cause of pulmonary mycobacteriosis to be initially assessed as bacteriologically identical. The article contains data on the results of typing of clinically significant nontuberculous mycobacteria isolated from patients with pulmonary mycobacteriosis and data on the prevalence of the disease in the Republic of Belarus. The article discusses the problem and causes of drug resistance of nontuberculous mycobacteria from the position of effectiveness of treatment of patients with pulmonary mycobacteriosis. The material contains the results of analysis of drug sensitivity of clinically significant cultures of nontuberculous mycobacteria to macrolides and aminoglycosides in patients of dispensary observation group, n=136. The article discusses the genetic mechanisms of resistance of nontuberculous mycobacteria to antibacterial drugs and the prevalence of the most relevant mutations of *erm*, *rrl* and *rrs* genes.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, pulmonary mycobacteriosis, drug resistance, macrolides, aminoglycosides, *erm*, *rrl*, *rrs* gene mutations

■ ВВЕДЕНИЕ

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ) являются представителями рода *Mycobacterium*, не относящимися к возбудителям туберкулеза и лепры. НТМ представляют собой многочисленную группу распространенных в окружающей среде сапрофитных и условно-патогенных микобактерий численностью на сегодняшний день более 200 видов. Установлено, что более 60 видов НТМ обладают способностью вызывать инфекционное заболевание у человека с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления с казеозным некрозом [1–4, 7–9].

Известно, что многочисленные виды НТМ отличаются друг от друга как по степени вирулентности, так и по лекарственной резистентности (ЛР), что не позволяет

изначально оценивать причину всех микобактериозов как бактериологически идентичную. По данным Республиканской референс-лаборатории по диагностике туберкулеза ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», наиболее распространенными клинически значимыми видами НТМ являются медленнорастущие НТМ – *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. gordonae* и быстро растущие НТМ – изоляты *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*. На сегодняшний день установлено, что из всех видов НТМ представители МАС (*M. avium*, *M. intracellulare* и др.) обладают наибольшей вирулентностью. В период с 2019 по 2022 год в Республике Беларусь МАС явились причиной половины всех случаев этой инфекции [1, 2].

С 1971 года, благодаря Е.Н. Runyon и J.M. Grange, инфекционный процесс, вызванный НТМ, имеет собственное определение – «микобактериоз». На сегодняшний день микобактериозы являются значимой проблемой мирового здравоохранения, актуальность которой постоянно растет. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра микобактериозы располагались в классе «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» под буквенно-цифровым кодом А31 и дифференцировались с учетом вида НТМ. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра микобактериозы включены в класс «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания (1A00-1K6Z)», «Заболевания, вызванные микобактериями», подкласс «Инфекции, вызванные нетуберкулезными микобактериями» (1B51) с учетом наиболее часто встречающихся локализаций (легочная инфекция, лимфаденит, кожная инфекция, распространенная инфекция, желудочно-кишечная инфекция, инфекция другой уточненной и неуточненной локализации) [1–4].

В Республике Беларусь на 01.01.2023, по данным ведомственной отчетности, распространенность микобактериозов находилась на уровне 3,1 на 100 000 населения, а через 5 месяцев – уже на уровне 3,5 на 100 000 населения с приростом в 12,9%. Абсолютное большинство пациентов, которым установлен диагноз «микобактериоз», составили пациенты с микобактериозом легких (МЛ) – 99,3%. Принимая во внимание то, что регистрируемая распространенность инфекции в развитых странах находится в диапазоне 6–60 на 100 000 населения, а ежегодный прирост составляет 2,5–8%, в дальнейшем у нас в стране следует ожидать увеличения количества пациентов с микобактериозами [2].

Ведущей проблемой микобактериозов и МЛ в частности является проблема эффективного лечения пациентов, которая тесно связана с лекарственной резистентностью (ЛР) НТМ. Микобактерии являются внутриклеточными возбудителями, которые вследствие природных и приобретенных механизмов резистентны к широкому спектру антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов (ЛП). Согласно опубликованным данным, положительный результат от лечения получают в 25–65% случаев, при значительном риске формирования хронического течения и частоте рецидивов инфекции в 25–45%. Кроме этого, в исследовании Moon S.M. (2016 г.) установлена прямая связь между ЛР микобактерий и снижением 5-летней выживаемости пациентов. Ускользание НТМ от курса продолжительной (более 12 месяцев) комбинированной (3–5 антибактериальных лекарственных препаратов) химиотерапии связано с формированием ЛР за счет фенотипических и генетических механизмов: за счет образования персистентных форм НТМ в организме человека с измененной морфологией и индукцией полезных мутаций в генах, ассоциированных с резистентностью к ЛП [2–4, 8, 9].

Рекомендации Американского и Британского торакальных обществ по лечению МЛ, вызванного МАС, содержат схему лечения тремя препаратами, включая макролиды, рифампицин и этамбутол [8]. Для пациентов с рефрактерным, тяжелым или устойчивым к макролидам течением болезни рекомендуется парентеральное введение амикацина или стрептомицина. Макролиды и аминогликозиды имеют доказанную эффективность в лечении микобактериозов и составляют основу химиотерапии при микобактериозе, причем на сегодняшний день оптимальной стратегии химиотерапии при ЛР не существует [9].

Из используемых в схеме лечения МЛ только макролиды и амикацин проходят тестирование на лекарственную чувствительность [8], поскольку у других препаратов отсутствует корреляция между определением активности *in vitro* и клиническим ответом *in vivo*. Следует отметить, что «горячая десятка» видов НТМ, вызывающая МЛ, может различаться в зависимости от региона, что может привести к разным профилям ЛР в разных регионах, что диктует необходимость изучения региональных особенностей этиологической структуры МЛ и устойчивости НТМ к ЛП [3, 4, 8, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ лекарственной чувствительности к макролидам и аминогликозидам нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов с микобактериозом легких.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов ЛЧ клинически значимых культур НТМ, $n=136$. Объектом исследования являлись пациенты с МЛ, состоявшие на диспансерном учете в Республике Беларусь в 2023 году и имеющие в анамнезе проведенный тест на ЛЧ к макролидам и аминогликозидам. Критерием включения являлся выполненный тест на ЛЧ набором GenoType NTM-DR ver. 1.0 (Hain Lifescience, Германия) для определения чувствительности нетуберкулезных микобактерий к аминогликозидам и макролидам.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ видового разнообразия НТМ показал, что в группу исследования входили как медленнорастущие, так и быстрорастущие микобактерии. Большинство – 109 ($80,14 \pm 3,4\%$) культур – составляли медленнорастущие микобактерии, принадлежащие к МАС (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimera*). На долю других медленнорастущих (*M. kansasii*, *M. malmoensae*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. simiae*, *M. szulgai*) приходилось $11,76 \pm 2,8\%$ (16 культур), на долю быстрорастущих (*M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*) НТМ – $8,08 \pm 2,3\%$ (11 культур).

Согласно полученным данным исследования, у большинства – 99 ($90,82 \pm 2,8\%$) культур микобактерий ($n=109$), принадлежащих к МАС, мутаций, обеспечивающих ЛР к макролидам и аминогликозидам, не обнаружено, т. е. они обладали лекарственной чувствительностью к ЛП (табл. 1). ЛР только к аминогликозидам выявлена у 3 ($2,75 \pm 1,6\%$) культур *M. avium*, а ЛР только к макролидам – у 7 ($6,42 \pm 2,3\%$) культур *M. avium* и *M. intracellulare*.

Таблица 1
Характеристика результатов лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий к макролидам и аминогликозидам
Table 1
Characterisation of drug susceptibility results of nontuberculous mycobacteria to macrolides and amicoglycosides

Вид НТМ, абс.	Варианты лекарственной чувствительности		
	к макролидам и к аминогликозидам, абс.	только к макролидам, абс.	только к аминогликозидам, абс.
MAC, n=109			
<i>M. avium</i>	85	3	6
<i>M. intracellulare</i>	13	–	1
<i>M. chimera</i>	1	–	–
Другие медленнорастущие НТМ, n=16			
<i>M. kansasii</i>	4	–	–
<i>M. malmoensae</i>	4	–	–
<i>M. chelonae</i>	1	–	–
<i>M. gordonae</i>	4	1	–
<i>M. simiae</i>	1	–	–
<i>M. szulgai</i>	–	–	1
Быстрорастущие НТМ, n=11			
<i>M. abscessus</i>	1	–	3
<i>M. xenopi</i>	4	–	–
<i>M. fortuitum</i>	3	–	–
Всего n=136	121 (88,97)	4 (2,94)	11 (8,08)

Анализ результатов исследования ЛЧ других медленнорастущих НТМ показал, что из 16 культур мутациями, обеспечивающими ЛР к макролидам, обладала только одна культура *M. szulgai*, а мутациями, обеспечивающими ЛР к аминогликозидам, – одна культура *M. gordonae*.

Быстрорастущие НТМ составили численное меньшинство в группе исследования, но ЛР к макролидам обладали уже 3 культуры *M. abscessus* (из 11 изолятов).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В последние два десятилетия активно изучаются генетические механизмы устойчивости НМТ к антибиотикам [10–20]. Первый случай выделения устойчивого к кларитромицину изолята *M. avium* был зарегистрирован в 1993 году, его выделили от пациента с рецидивом бактериемии [10]. Генетически детерминированная устойчивость к макролидам у НМТ может быть связана с мутациями в *rrl* гене (кодирует 23S рРНК), такими как A2058C, A2058G, A2059C, A2059G, но редко, у единичных изолятов, у *M. avium* могут встречаться мутации A2058T, у *M. intracellulare* – A2059T, *M. abscessus* subsp. *abscessus* – A2058T, *M. abscessus* subsp. *Massiliense* – одновременно A2057G и A2058G [11, 12]. Мутации в гене *rrl* в положениях 2058 и 2059 сопровождаются высокими значениями минимальной ингибирующей концентрации *in vitro* к кларитромицину на 3-й день культивирования [13]. Индуцируемая устойчивость к кларитромицину у MAC связана с наличием функционирующего гена *erm*(41) и метилированием рибосом, что проявляется *in vitro* на 7–14-й день культивирования [13].



Таблица 2
Мутации резистентности у MAC и *M. abscessus* в гене *rrs* (исследование 65 пациентов) [18]
Table 2
Resistance mutations in MAC and *M. abscessus* in the *rrs* gene (study of 65 patients)

Вид	Мутация (количество изолятов)
<i>M. avium</i>	G1491C (2), G1491T (1), A1408G (10), C1409T (1), C1496T (1)
<i>M. intracellulare</i>	G1491C (128; >256), A1408G (7), C1409T (2)
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i>	A1408G (3), C1409T (1), T1498A (1)
<i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i>	A1408G (2), C1409T (1)

В связи с важностью кларитромицина в лечении инфекций, вызываемых *M. abscessus*, необходимо разрабатывать методы идентификации нефункционального аллеля гена *erm*(41) и мутации резистентности в гене *rrl* [14, 15]. В литературе описаны *M. abscessus* subsp. *bolletii* с усеченным геном *erm*(41), которые проявляют чувствительность к кларитромицину [16].

Исследование активности амикацина в отношении *M. avium* начато в 1989 году [17].

Исследование гена *rrs* позволило выявить у разных видов НТМ в этом гене, из которых мутации в положении 1408 и 1409 ассоциированы с устойчивостью к аминогликозидам (табл. 2).

In silico анализ геномов MAC (1581 геном) позволил выявить 63 (15,9%) предполагаемых протеина, ассоциированных с резистентностью (АРП), которые могут приводить к устойчивости к аминогликозидам: разные типы ацетилтрансфераз (n=24), фосфотрансферазы (n=16), 16S рРНК метилтрансферазы (n=4), нуклеотидилтрансферазы (n=16), бифункциональный аминогликозид-модифицирующий фермент (ANT(3'')-Li-AAC(6'')-Ild) и два RND белка-эффлюкса (*acrD*, *amrB*) [19]. Восемь ацетилтрансфераз (AAC(2'')-Ib, AAC(2'')-Ic, AAC(2'')-Id, AAC(2'')-Ie, AAC(3'')-IIIa, AAC(3'')-VIa, AAC(6'')-IIa и *aacA43*), три 16S рРНК метилтрансферазы (*kamB*, *kdpE* и *rmtH*), две нуклеотидилтрансферазы (ANT(2'')-Ia и ANT(4'')-Ia) и большинство фосфотрансфераз (исключая APH(6'')-Ia, APH(6'')-Id, APH(7'')-Ia и *aph4- Ib*) часто выявлялись среди штаммов (присутствовали более чем у 1500 штаммов). Бифункциональный фермент ANT(3'')-Li-AAC(6'')-Ild был обнаружен только у 4 штаммов *M. abscessus* ssp. *massiliense* [19]. В целом *M. abscessus* ssp. *massiliense* (51 АРП) обладали самым большим разнообразием ферментов, инактивирующих аминогликозиды, далее – *M. abscessus* ssp. *abscessus* (43 АРП) и *M. abscessus* ssp. *bolletii* (33 АРП) [19].

Согласно опубликованным данным, ЛР к кларитромицину и аминогликозидам в большинстве географических регионов низкая. Исследования 98 изолятов MAC, выделенных от 85 пациентов, показали, что устойчивость к макролидам встречалась редко и составляла 1,2% (95% ДИ 0,7–7,3) в основной когорте. Исследованные изоляты MAC не проявляли устойчивости к аминогликозидам, но 14,1% из них (n=12) (95% ДИ 7,8–23,8) демонстрировали промежуточную чувствительность к амикацину, остальные 85,9% (n=73) были чувствительны к амикацину. Тест GenoType NTM DR позволил выявить у двух из четырех изолятов, устойчивых к макролидам, мутации в *rrl* гене – A2058G и A2059C, но для двух других резистентных изолятов присутствие мутаций не было подтверждено, что позволяет оценить чувствительность генетических исследований резистентности с помощью теста GenoType NTM DR как 50%,

специфичность – 100%, отрицательную предсказательную ценность – 98,3%, позитивную предсказательную ценность – 100% [20].

В исследования D.E. Griffith et al. был включен 51 пациент с МЛ, у которого выделяли устойчивые к кларитромицину МАС, которые аккумулировали за 15-летний период. У большинства этих пациентов (77%) выделяли *M. intracellulare*. Секвенирование 23S r-RNA гена позволило выявить у 49 из 51 изолята (96%) мутацию в 2058 или 2059 нуклеотиде rrl гена (A2058G или A2059C) [21].

Исследования Faiza Mougari et al. 102 культур НМТ показали, что мутации a1408g в гене rrs встречались у 5 изолятов с устойчивостью к амикацину. Мутации в rrl гене (A2057C, A2058G, A2058T или A2059C) были выявлены у 15 изолятов (7 – МАС, 5 – *M. abscessus*, 3 – *M. chelonae*) [22]. Исследования Xiuqin Zhao et al. мутаций в 23S rRNA позволило выявить 2 изолята с мутацией в позиции 2058 (40,0%), 2 мутации в положении 2212 (40,0%) и 1 – в положении 2059 (20,0%). У 10 из 16 устойчивых к амикацину изолятов были выявлены мутации в гене rrs (10/16, 62,5%): самая частая мутация – A1401G, далее – C1402T, а также была выявлена новая мутация в гене rrs – T1465A – у *M. intracellulare* с высоким уровнем МИК к амикацину [23]. Предпринятое Huang C.C. et al. изучение 83 изолятов МАС позволило выявить высокие уровни чувствительности к пяти аминогликозидам (изепамицину, амикацину, канамицину, стрептомицину, капреомицину) – 82,7–88% и кларитромицину – 92% в отношении *M. intraculturale* и 2 аминогликозидных антибиотиков (изепамицина, стрептомицина; 87,5%), кларитромицина (100%) в отношении *M. avium* [24]. Исследования Lin S. et al. 111 изолятов МАС (*M. intracellulare*, *M. avium*, *M. marseillense*, *M. colombiense*, *M. yongonense*) также свидетельствуют о низкой устойчивости МАС (0–21,6%) к кларитромицину, амикацину [25].

На основании полученных данных и сопоставляя результаты исследования с ранее проведенными в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», можно сделать вывод о том, что большинство клинически значимых НТМ, основу которых составляют микобактерии, принадлежащие к МАС, сохраняют ЛЧ к макролидам и аминогликозидам – 99 (90,82±2,8%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По своей способности к ЛР микобактерии занимают лидирующее место в домене бактерий после спорообразующих бактерий. Эволюционно НТМ обладают различными механизмами формирования ЛР у пациентов с МЛ. В результате персистенции НТМ в организме человека и наличия у них многочисленных способов защиты формируется предпосылка для хронического течения этой легочной инфекции.

Принимая во внимание высокую адаптационную способность НТМ, необходимо достигать персонализации лечения пациентов с МЛ за счет изучения устойчивости к ЛП и фенотипических особенностей НТМ, обеспечивающих ЛР. Результаты высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволяют находить новые мутации, ассоциированные с ЛР микобактерий к АБП, в связи с чем необходимо продолжать устанавливать мажорные мутации резистентности у различных видов НМТ с целью разработки методов их выявления.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Surkova L., Zaluckaya O., Nikolenko E. The Prevalence of Clinically Significant Types of Non-Tuberculosis Mycobacteria and Microbiological Aspects of the Diagnosis of Mycobacteriosis against the Background of the COVID-19 Pandemic. *Prescription*. 2023;26(2):229–235.
2. Bogush L., Tumashik S., Bulavina E. Analysis of the Results of Clinical and Microbiological Studies of Patients with Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Registered in the Dispensary in Minsk. *Prescription*. 2023;26(4):464–473.
3. Zajceva A., Stepanyan I., Shmelev E. Mycobacteriosis of the lungs: unresolved issues of antibacterial therapy. *CTRI Bulletin*. 2022;1:6–16.
4. Zajceva A., Stepanyan I., Shmelev E. Strategy of treatment of pulmonary mycobacteriosis: the problem of drug resistance. *CTRI Bulletin*. 2023;2(23):6–21.
5. Bogush L., Skryagina E., Davidovskaya E. Experience of application of differentiated treatment regimens for patients with pulmonary mycobacteriosis. *Prescription*. 2022;25(5):608–617.
6. Surkova L., Dyus'mikeeva M., Zaluckaya O. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis: morphological manifestations and peculiarities of diagnostics. *Healthcare*. 2021;12:5–12.
7. Surkova L., Zaluckaya O., Skryagina E. Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria and diagnostics of pulmonary mycobacteriosis in the Republic of Belarus. *Prescription*. 2020;23(5):712–722.
8. Surkova L., Zaluckaya O., Nikolenko E. Assessment of the etiological role of non-tuberculous mycobacteria in the development of mycobacteriosis of the lungs. *Prescription*. 2020;23(5):723–729.
9. Charles L. Daley. *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020*. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/71/4/e1/5867961> (accessed 10 April 2023).
10. Heifets L., Mor N., Vanderkolk J. Mycobacterium avium strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993;37(11):2364–2370.
11. Mougari F., Loiseau J., Veziris N. et al. Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *J. Antimicrob Chemother*. 2017;72:1669–1677.
12. Huh H.J., Kim S.Y., Shim H.J. et al. GenoType NTM-DR performance evaluation for identification of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus and determination of clarithromycin and amikacin resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(8):e00516.
13. Bastian S., Veziris N., Roux A. et al. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the Mycobacterium abscessus group by erm (41) and rrl sequencing. *Antimicrob. Agen. Chemother*. 2011;55(2):775–781.
14. Zelazny A.M., Root J.M., Shea Y.R. et al. Cohort study of molecular identification and typing of Mycobacterium abscessus, Mycobacterium massiliense, and Mycobacterium boletii. *J. Clin. Microbiol*. 2009;47:1985–95. doi: 10.1128/JCM.01688-08.
15. Macheras E., Roux A-L., Ripoll F. et al. Inaccuracy of single target sequencing for discriminating species of the Mycobacterium abscessus group. *J. Clin. Microbiol*. 2009;47:2596–2600. doi: 10.1128/JCM.00037-09.
16. Rubio M., March F., Garrigó M. et al. Inducible and acquired clarithromycin resistance in the Mycobacterium abscessus complex. *PLoS one*. 2015;10(10):e0140166.
17. Heifets L., Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against Mycobacterium avium and M. tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989;33(8):1298–1301.
18. Su-Young Kim, Dae Hun Kim, Seong Mi Moon et al. Association between 16S rRNA gene mutations and susceptibility to amikacin in Mycobacterium avium Complex and Mycobacterium abscessus clinical isolates. *Scientific Reports*. 2021;11(6108).
19. Chong S.L., Tan J.L., Ngeow Y.F. The resistom GenoType NTM DR es of Mycobacteroides abscessus complex and their possible acquisition from horizontal gene transfer. *BMC genomics*. 2022;23(1):715.
20. Wetzstein N., Kohl T.A., Andres S. Comparative analysis of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility patterns in Mycobacterium avium complex. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:320–328.
21. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Langsjoen D. et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(8):928–934.
22. Mougari F., Loiseau J., Veziris N. et al. Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1669–1677.
23. Zhao X., Wang Y., Pang Y. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of Mycobacterium intracellulare in China. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014;27:332–338.
24. Huang C.C., Wu M.F., Chen H.C., Huang W.C. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapsone against 83 Mycobacterium avium complex clinical isolates. *Journal of microbiology, immunology and infection*. 2018;51(5):636–643.
25. Lin S., Hua W., Wang S. et al. In vitro assessment of 17 antimicrobial agents against clinical Mycobacterium avium complex isolates. *BMC microbiology*. 2022;22(1):1–10.