

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К БЕДАКВИЛИНУ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

Т. Г. Смирнова^{1✉}, С. Н. Андреевская¹, Е. Е. Ларионова¹, А. С. Зайцева¹, Е. А. Киселева¹, В. В. Устинова¹, Л. Н. Черноусова¹, А. Э. Эргешов^{1,2}

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

² Российский университет медицины, Москва, Россия

Заболевания, вызываемые нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), являются проблемой здравоохранения во всем мире из-за роста заболеваемости и связанной с этим смертности. В связи со сложностью лечения микобактериоза актуален поиск препаратов, эффективных в отношении НТМБ. Бедаквилин одобрен в 2012 г. как препарат для лечения туберкулеза. Целью исследования было определить чувствительность к бедаквилину основных клинически значимых видов НТМБ, распространенных в РФ. За период 2011–2024 гг. было выделено 345 изолятов НТМБ: 289 медленнорастущих видов НТМБ (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. xenopi*) и 56 — быстрорастущих (*M. abscessus*). Определение лекарственной чувствительности к бедаквилину проводили методом микроразведений в 96-луночной планшете, используя диапазон концентраций бедаквиллина от 0,125 мкг/мл до 4 мкг/мл. Определяли минимальную подавляющую концентрацию бедаквиллина, к которой чувствительны 50% (МПК₅₀) и 90% (МПК₉₀) штаммов НТМБ каждого вида. Показано, что в отношении *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii* МПК₅₀ бедаквиллина составила < 0,125 мкг/мл, МПК₉₀ — от < 0,125 до 0,5 мкг/мл, в отношении *M. xenopi*: МПК₅₀ — 4 мкг/мл, МПК₉₀ — > 4 мкг/мл, *M. abscessus*: МПК₅₀ — 1 мкг/мл, МПК₉₀ — 2 мкг/мл.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, противотуберкулезные препараты, бедаквилин, минимальная подавляющая концентрация, лекарственная чувствительность

Финансирование: исследование проведено в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФГБНУ «ЦНИИТ» Пер. № НИОКТР 123061500080-6 «Разработка импортонезависимой технологии определения минимальных ингибирующих концентраций антибактериальных препаратов, эффективных в отношении клинически значимых видов нетуберкулезных микобактерий».

Вклад авторов: Л. Н. Черноусова, А. Э. Эргешов — дизайн исследования; В. В. Устинова, Е. А. Киселева — проведение эксперимента; Т. Г. Смирнова — анализ полученных данных, написание текста рукописи; Е. Е. Ларионова — анализ полученных данных; А. С. Зайцева — анализ литературы, подготовка черновика рукописи; С. Н. Андреевская — анализ полученных данных; все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Соблюдение этических стандартов: работа проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и дальнейших ее пересмотров.

✉ **Для корреспонденции:** Татьяна Геннадьевна Смирнова
ул. Яузская аллея, д. 2, стр. 1А, г. Москва, 107564, Россия; s_tatka@mail.ru

Статья получена: 02.10.2025 **Статья принята к печати:** 18.10.2025 **Опубликована онлайн:** 30.10.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.054

SUSCEPTIBILITY OF THE NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA CIRCULATING IN RUSSIA TO BEDAQUILINE

Smirnova TG^{1✉}, Andreevskaya SN¹, Larionova EE¹, Zaytseva AS¹, Kiseleva EA¹, Ustinova VV¹, Chernousova LN¹, Ergeshov AE^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Russian University of Medicine, Moscow, Russia

The diseases caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) are a public health problem all over the world due to increasing incidence and the associated mortality. Since it is difficult to treat mycobacteriosis, the search for drugs effective against NTM is relevant. Bedaquiline was approved in 2012 as a drug for tuberculosis treatment. The study aimed to determine susceptibility to bedaquiline of the main clinically significant NTM species that were common in the Russian Federation. In 2011–2024, a total of 345 NTM isolates were obtained: 289 isolates of slow growing NTM species (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. xenopi*) and 56 of the fast growing one (*M. abscessus*). Drug susceptibility testing for bedaquiline was performed by microdilution in a 96-well plate using the bedaquiline concentration range of 0.125–4 µg/mL. The minimum inhibitory concentration of bedaquiline inhibiting 50% (MIC₅₀) and 90% (MIC₉₀) of NTM strains of each species was determined. It has been shown that the bedaquiline MIC₅₀ for *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii* is < 0.125 µg/mL, MIC₉₀ — from < 0.125 to 0.5 µg/mL, for *M. xenopi*: MIC₅₀ — 4 µg/mL, MIC₉₀ — > 4 µg/mL, *M. abscessus*: MIC₅₀ — 1 µg/mL, MIC₉₀ — 2 µg/mL.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, anti-tuberculosis drugs, bedaquiline, minimal inhibitory concentration, drug susceptibility

Funding: the study was conducted under the State Assignment of the Central Tuberculosis Research Institute, R&D project: 123061500080-6 "Developing an Import-Independent Technology to Determine Minimal Inhibitory Concentrations of Antibacterial Drugs Effective Against the Clinically Significant Nontuberculous Mycobacterial Species"

Author contribution: Chernousova LN, Ergeshov AE — study design; Ustinova VV, Kiseleva EA — experimental procedure; Smirnova TG — data analysis, manuscript writing; Larionova EE — data analysis; Zaytseva AS — literature review, manuscript draft writing; Andreevskaya SN — data analysis; all authors contributed to the discussion.

Compliance with ethical standards: the study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1964) and its further revisions.

✉ **Correspondence should be addressed:** Tatiana G. Smirnova
Yauzskaya alleya, 2, str. 1A, Moscow, 107564, Russia; s_tatka@mail.ru

Received: 02.10.2025 **Accepted:** 18.10.2025 **Published online:** 30.10.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.054

К нетуберкулезным микобактериям (НТМБ) относятся представители рода *Mycobacterium*, за исключением микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) и *Mycobacterium leprae* [1]. НТМБ по скорости роста в культуре принято разделять на медленно растущие и быстрорастущие микобактерии. Некоторые виды, входящие в эти группы, могут вызывать туберкулезоподобные заболевания легких и других органов [2–5].

Инфекции НТМБ представляют собой проблему для системы здравоохранения во всем мире из-за роста заболеваемости и связанной с этим смертности [6]. Более 90% всех зарегистрированных случаев заболеваний легких, вызванных НТМБ, — микобактериоза, возникают вследствие заражения *Mycobacterium avium* complex (MAC) и *Mycobacterium abscessus* [7]. Диагностика заболеваний, вызванных НТМБ, вызывает сложности из-за схожей с туберкулезом симптоматики и рентгенологической картины. Кроме того, НТМБ и МБТК не различаются при бактериоскопическом исследовании. Лечение заболеваний, вызванных НТМБ, затруднено, так как НТМБ естественно устойчивы к большинству антибактериальных препаратов (АБП) широкого спектра действия и противотуберкулезных препаратов [8, 9].

Учитывая сложность лечения микобактериоза, актуальным представляется поиск препаратов, эффективных в отношении НТМБ, например, изучение активности новых противотуберкулезных средств. Одним из таких препаратов является бедаквилин, который в 2012 г. после клинических испытаний был одобрен FDA США и включен ВОЗ в список трех основных препаратов для лечения туберкулеза с множественной и предширокой лекарственной устойчивостью возбудителя [10].

Чувствительность к бедаквилину нетуберкулезных микобактерий была описана в ограниченном числе зарубежных исследований [11–14] и может не отражать биологические особенности изолятов НТМБ, представленных в России. Чувствительность к бедаквилину нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в Российской Федерации, изучена на небольшом числе видов, и требуется накопление данных [15–17].

Цель исследования — изучение чувствительности к бедаквилину основных клинически значимых видов НТМБ, распространенных в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на изолятах НТМБ, выделенных от пациентов, обследованных в ФГБНУ ЦНИИТ в 2011–2024 гг. при поступлении (от каждого пациента был выделен один изолят НТМБ). Обследованные пациенты — жители следующих федеральных округов РФ: Центрального

(включая Москву и Московскую область), Северо-Западного, Южного, Приволжского и Уральского.

Идентификацию НТМБ до вида проводили методом мультиплексной ПЦР, как описано ранее [18]. В исследование включили наиболее распространенные виды НТМБ, вызывающие микобактериоз: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. abscessus*.

Определение лекарственной чувствительности к бедаквилину проводили методом микроразведений в 96-луночной планшете, используя диапазон концентраций бедаквилина 0,125–4,000 мкг/мл [19]. Использовали субстанцию бедаквилина фумарата, содержащую 82,72% активного вещества (Janssen Pharmaceutica NV, Бельгия). Навеску препарата растворяли в химически чистом диметилсульфоксиде, для получения необходимой концентрации препарата учитывали его активность.

Из культуры НТМБ готовили суспензию одиночных клеток, контролируя КОЕ на спектрофотометре Ultraspec 10 (Ultraspec, США) [20]. Из полученной суспензии готовили рабочую суспензию в среде Middlebrook 7H9 концентрацией 5×10^5 КОЕ/мл и засеивали в планшет по 100 мкл на лунку [21]. Планшеты инкубировали при 37 °С в термостате-инкубаторе Binder (Binder, Германия). Длительность культивирования составила 14 суток для медленно растущих НТМБ и 5 суток для быстрорастущих НТМБ. В каждом тесте определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) бедаквилина, которая соответствовала наибольшему разведению препарата, ингибирующему рост культуры. Для характеристики чувствительности к бедаквилину каждого исследованного вида НТМБ определяли МПК₅₀ и МПК₉₀ — минимальные концентрации бедаквилина, к которой чувствительно 50% и 90% штаммов НТМБ каждого вида [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 2011–2024 гг. было выделено 345 изолятов НТМБ: 289 медленно растущих видов НТМБ (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. xenopi*) и 56 — быстрорастущих (*M. abscessus*). МПК бедаквилина в отношении исследованных видов НТМБ представлена в таблице.

Такие медленно растущие виды НТМБ, как *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. kansasii*, были высокочувствительны к бедаквилину: мода МПК и МПК₅₀ бедаквилина для всех видов составила < 0,125 мкг/мл, МПК₉₀ — от < 0,125 до 0,5 мкг/мл, в зависимости от вида. Еще один вид медленно растущих НТМБ — *M. xenopi*, был мало чувствителен к бедаквилину с МПК₅₀ 4 мкг/мл и МПК₉₀ > 4 мкг/мл. Вид быстрорастущих НТМБ был умеренно чувствителен к бедаквилину с МПК₅₀ и МПК₉₀ 1 мкг/мл и 2 мкг/мл соответственно.

Таблица. МПК бедаквилина в отношении изученных видов НТМБ

Группа НТМБ	Вид НТМБ	Число изолятов	Число изолятов с МПК (мкг/мл)							Мода МПК (мкг/мл)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
			<0,125	0,25	0,5	1	2	4	4			
Медленно растущие	<i>M. avium</i>	210	163	19	23	3	0	2	0	< 0,125	< 0,125	0,5
	<i>M. intracellulare</i>	20	18	0	1	0	0	0	1	< 0,125	< 0,125	< 0,125
	<i>M. chimaera</i>	24	24	0	0	0	0	0	0	< 0,125	< 0,125	< 0,125
	<i>M. kansasii</i>	27	24	1	2	0	0	0	0	< 0,125	< 0,125	0,25
	<i>M. xenopi</i>	8	0	0	0	0	0	6	2	4	4	> 4
Быстрорастущие	<i>M. abscessus</i>	56	5	3	13	29	6	0	0	1	1	2
	Всего	345	234	23	39	32	6	8	3			

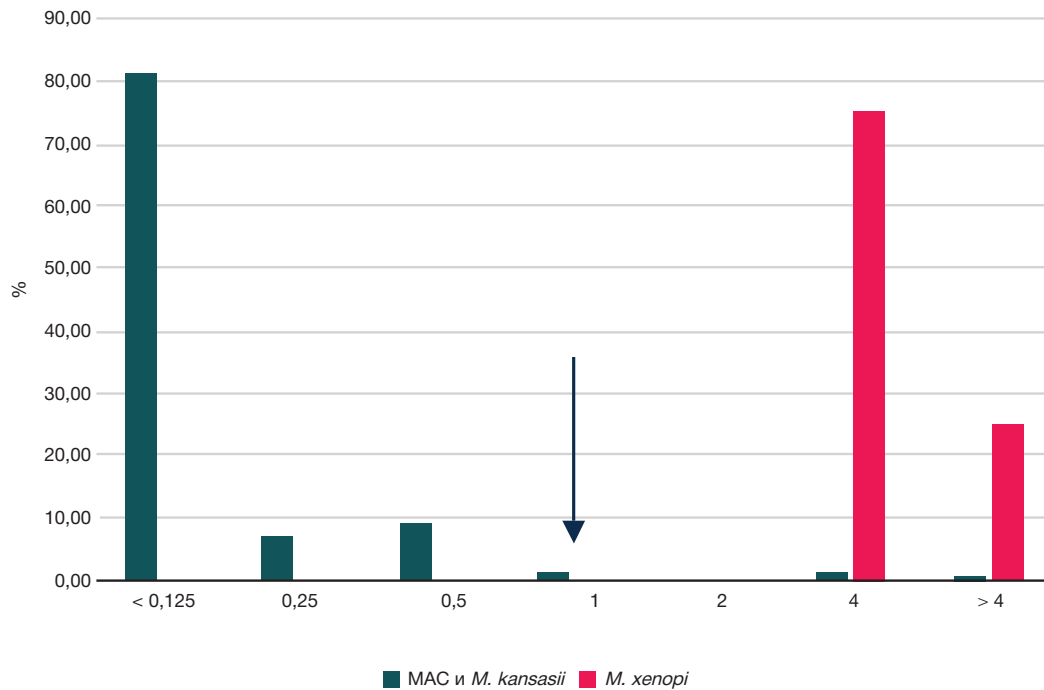


Рис. Распределение МПК бедаквилена для исследованных видов медленнорастущих НТМБ, отличающихся уровнем чувствительности к препарату. MAC — микобактерии комплекса *M. avium* (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*); Зеленым цветом обозначена суммарная величина МПК бедаквилена для видов медленнорастущих НТМБ, высокочувствительных к препарату (MAC и *M. kansasii*); красным — МПК *M. xenopi*, вида медленнорастущих НТМБ с низкой чувствительностью к бедаквилину. Стрелкой показана предварительная величина ECOFF

При анализе суммарного распределения МПК для всех исследованных видов медленнорастущих НТМБ было получено бимодальное распределение, позволяющее ориентировочно определить, что предварительная эпидемиологическая точка отсечения (ECOFF) бедаквилена в отношении медленнорастущих НТМБ не превышает 1 мкг/мл (рис.).

Основываясь на этой предварительной величине ECOFF, можно заключить, что 208/210 (99,05%; 95%ДИ 96,59–99,74%) изученных штаммов *M. avium*, 19/20 (95,00%; 95%ДИ 76,39–99,11) штаммов *M. intracellulare*, 24/24 (100%; 95%ДИ 86,20–100,00) штаммов *M. chimaera*, 27/27 (100%; 95%ДИ 87,54–100,00) штаммов *M. kansasii* чувствительны к бедаквилину. Из всех изученных штаммов *M. xenopi* не было выявлено ни одного штамма, чувствительного к предложенной нами ECOFF бедаквилена.

Из быстрорастущих видов НТМБ устойчивость к бедаквилину была определена только для одного вида — *M. abscessus*, распределение МПК было одномодальным, вследствие чего ECOFF бедаквилена для быстрорастущих видов НТМБ не была определена.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Природная устойчивость НТМБ к большинству АБП делает актуальной проблему поиска новых препаратов, эффективных в отношении этой группы микобактерий. В представленном исследовании приведены данные оценки чувствительности к бедаквилину основных клинически значимых видов НТМБ. Распределение чувствительности к бедаквилину НТМБ каждого вида было одномодальным, что свидетельствовало о видоспецифической чувствительности исследованных видов НТМБ к этому препарату. *M. kansasii* и НТМБ комплекса *M. avium* (MAC), в который входят *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, оказались высокочувствительны к бедаквилину (мода МПК — < 0,125 мкг/мл). *M. abscessus* — менее чувствительны (мода

МПК — 1 мкг/мл) и самый низкий уровень чувствительности был установлен для *M. xenopi* (мода МПК — 4 мкг/мл).

Полученные нами результаты для видов НТМБ, входящих в MAC, и для *M. kansasii*, совпали с результатами, полученными в ряде исследований в других странах, и позволяют утверждать, что бедаквилин имеет высокую активность в отношении этих видов НТМБ [12–14].

Данных по чувствительности к бедаквилину штаммов *M. xenopi* недостаточно. По некоторым сообщениям, чувствительность к бедаквилину одного лабораторного штамма *M. xenopi* составила > 2 мкг/мл, что соответствует полученным нами результатам [12]. В другом исследовании, описывающем лекарственную чувствительность к бедаквилину НТМБ, циркулирующих в Китае, было исследовано четыре клинических штамма *M. xenopi*, МПК бедаквилена для которых колебалась в широком диапазоне — от 0,0016 мкг/мл до 1 мкг/мл, что существенно ниже, чем определено нами [14].

В ряде работ было предложено значение ECOFF бедаквилена в отношении медленнорастущих НТМБ, составившее 1 мкг/мл, что совпало с величиной ECOFF бедаквилена, установленной в нашем исследовании [13, 23]. Интересно отметить, что данная ECOFF выше, чем ECOFF бедаквилена для *M. tuberculosis*, равная 0,125 мкг/мл, что дополнительно демонстрирует более высокий уровень устойчивости НТМБ к противотуберкулезным препаратам по сравнению с возбудителем туберкулеза [19].

Чувствительность к бедаквилину вида быстрорастущих НТМБ *M. abscessus* была исследована ранее [13]. По результатам этого исследования МПК бедаквилена в отношении *M. abscessus* распределялась бимодально с модами МПК 0,13 мкг/мл и > 16 мкг/мл, МПК₅₀ и МПК₉₀ бедаквилена составили 0,13 мкг/мл и >16 мкг/мл соответственно. В нашей работе, проведенной на 56 штаммах *M. abscessus*, было получено одномодальное распределение МПК с модой 1 мкг/мл, а МПК₉₀ составило 2 мкг/мл. Полученные различия могут указывать на уникальные

характеристики популяций *M. abscessus*, выделяемых на территориях России (представленное исследование) и Китая [13].

ВЫВОДЫ

Представленное исследование дает важную информацию о чувствительности к АБП основных клинически значимых видов НТМБ, циркулирующих в Российской Федерации. Согласно полученным данным установлена

высокая эффективность бедаквилина в отношении МАС, которые являются основными возбудителями микобактериоза в мире, и в отношении *M. kansasii*. Другие виды НТМБ оказались менее чувствительны к этому препарату. Необходимо продолжение исследований для накопления данных по чувствительности к бедаквилину НТМБ разных видов и определения корреляции между чувствительностью НТМБ *in vitro* и клинической эффективностью бедаквилина при лечении микобактериоза.

Литература

1. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 727–52.
2. Raju RM, Raju SM, Zhao Y, Rubin EJ. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (3): 365–9.
3. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. СПб: Медицинская пресса, 2005; 224 с.
4. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2008; 256 с.
5. Литвинов В. И., Богородская Е. М., Борисов С. Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы М.: МНПЦБТ, 2014; 256 с.
6. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18: 1370–7.
7. Wu ML, Aziz DB, Dartois V, Dick T. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. Drug Discov Today. 2018; 23: 1502–19.
8. Baldwin SL, Larsen SE, Ordway D, Cassell G, Coler RN. The complexities and challenges of preventing and treating nontuberculous mycobacterial diseases. PLoS Negl Trop Dis. 2019; 13: e0007083.
9. Yilmaz N, Yilmazel Ucar E, Saglam L. *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria coinfection of the lungs. Turk Thorac J. 2017; 18: 23–6.
10. Mahajan R. Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. Int J App Basic Med Res. 2013; 3: 1–2.
11. Aguilar-Ayala DA, Cnockaert M, André E, Andries K, Gonzalez-Y-Merchand JA, Vandamme P et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria. J Med Microbiol. 2017; 66: 1140–3.
12. Martin A, Godino IT, Aguilar-Ayala DA, Mathys V, Lounis N, Villalobos HR. In vitro activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria. J Med Microbiol. 2019; 68 (8): 1137–9.
13. Pang Y, Zheng H, Tan Y, Song Y, Zhao Y. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61 (5): e02627–16.
14. Yu X, Gao X, Li C, Luo J, Wen S, Zhang T. et al. In vitro activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63 (8): e00031–19.
15. Макарова М. В., Михайлова Ю. Д., Хачатурьянц Е. Н., Литвинов В. И. Изучение лекарственной чувствительности к бедаквилину быстрорастущих микобактерий комплекса *M. chelonae–M. abscessus*. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2022; 10 (4): 42–49.
16. Макарова М. В., Михайлова Ю. Д., Хачатурьянц Е. Н., Литвинов В. И. Лекарственная чувствительность к бедаквилину штаммов *M. kansasii*, выделенных в противотуберкулезных учреждениях Москвы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023; 22 (3): 64–69.
17. Макарова М. В., Михайлова Ю. Д., Свириденко М. А., Хачатурьянц Е. Н., Литвинов В. И. Изучение активности бедаквилина *in vitro* в отношении *Mycobacterium fortuitum* complex. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2024; 12 (1): 30–35.
18. Smirnova T, Ustinova V, Andreevskaya S, Larionova E, Kiseleva E, Chernousova L, et al. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures. Tuberculosis (Edinb). 2021; 130: 102124.
19. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Geneva: World Health Organization, 2022.
20. Kralik P, Beran V, Pavlik I. Enumeration of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* by quantitative real-time PCR, culture on solid media and optical densitometry. BMC Res Notes. 2012; 5: 114.
21. Jaffré J, Aubry A, Maitre T, Morel F, Brossier F, Robert J et al. Rational choice of antibiotics and media for *Mycobacterium avium* complex drug susceptibility testing. Front Microbiol. 2020; 11: 81.
22. Susceptibility Testing of *Mycobacteria*, *Nocardia* spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd ed. CLSI standard document M24. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. Wang M, Men P, Zhang W, Wu J, Gu Y, Wang F, et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus* complex and *Mycobacterium avium* complex: A meta-analysis study. J Glob Antimicrob Resist. 2024; 37: 135–40.

References

1. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 727–52.
2. Raju RM, Raju SM, Zhao Y, Rubin EJ. Leveraging advances in tuberculosis diagnosis and treatment to address nontuberculous mycobacterial disease. Emerg Infect Dis. 2016; 22 (3): 365–9.
3. Otten TF, Vasilev AV. Mikobakterioz. SPb: Medicinskaya pressa, 2005; 224 s. Russian.
4. Litvinov VI, Makarova MV, Krasnova MA. Netuberkuleznye mikobakterii. M.: MNPCBT, 2008; 256 s. Russian.
5. Litvinov VI, Bogorodskaya EM, Borisov SE. Netuberkuleznye mikobakterii, mikobakteriozy M.: MNPCBT, 2014; 256 s. Russian.
6. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18: 1370–7.
7. Wu ML, Aziz DB, Dartois V, Dick T. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward. Drug Discov Today. 2018; 23: 1502–19.
8. Baldwin SL, Larsen SE, Ordway D, Cassell G, Coler RN. The complexities and challenges of preventing and treating nontuberculous mycobacterial diseases. PLoS Negl Trop Dis. 2019; 13: e0007083.
9. Yilmaz N, Yilmazel Ucar E, Saglam L. *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria coinfection of the lungs. Turk Thorac J. 2017; 18: 23–6.

10. Mahajan R. Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. *Int J App Basic Med Res.* 2013; 3: 1–2.
11. Aguilar-Ayala DA, Cnockaert M, André E, Andries K, Gonzalez-Y-Merchand JA, Vandamme P et al. In vitro activity of bedaquiline against rapidly growing nontuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol.* 2017; 66: 1140–3.
12. Martin A, Godino IT, Aguilar-Ayala DA, Mathys V, Lounis N, Villalobos HR. *In vitro* activity of bedaquiline against slow-growing nontuberculous mycobacteria. *J Med Microbiol.* 2019; 68 (8): 1137–9.
13. Pang Y, Zheng H, Tan Y, Song Y, Zhao Y. In vitro activity of bedaquiline against nontuberculous mycobacteria in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (5): e02627–16.
14. Yu X, Gao X, Li C, Luo J, Wen S, Zhang T. et al. In vitro activities of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (8): e00031–19.
15. Makarova MV, Mihajlova YuD, Hachatur'yanc EN, Litvinov VI. Izuchenie lekarstvennoj chuvstvitel'nosti k bedakvilinu bystrorastushchih mikobakterij kompleksa *M. chelonae-M.abscessus*. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya.* 2022; 10 (4): 42–49. Russian.
16. Makarova MV, Mihajlova YuD, Hachatur'yanc EN, Litvinov VI. Lekarstvennaya chuvstvitel'nost' k bedakvilinu shtammov *M.kansasii*, vydelennyh v protivotuberkuleznyh uchrezhdeniyah Moskvyy. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2023; 22 (3): 64–69. Russian.
17. Makarova MV, Mihajlova YuD, Sviridenko MA, Hachatur'yanc EN, Litvinov VI. Izuchenie aktivnosti bedakvilina *in vitro* v otnoshenii *Mycobacterium fortuitum* complex. *Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya.* 2024; 12 (1): 30–35. Russian.
18. Smirnova T, Ustinova V, Andreevskaya S, Larionova E, Kiseleva E, Chernousova L, et al. Evaluation of a new assay for nontuberculous mycobacteria species identification in diagnostic material and cultures. *Tuberculosis (Edinb).* 2021; 130: 102124.
19. Optimized broth microdilution plate methodology for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. Geneva: World Health Organization, 2022.
20. Kralik P, Beran V, Pavlik I. Enumeration of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* by quantitative real-time PCR, culture on solid media and optical densitometry. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 114.
21. Jaffré J, Aubry A, Maitre T, Morel F, Brossier F, Robert J et al. Rational choice of antibiotics and media for *Mycobacterium avium* complex drug susceptibility testing. *Front Microbiol.* 2020; 11: 81.
22. Susceptibility Testing of Mycobacteria, *Nocardia* spp., and Other Aerobic Actinomycetes, 3rd ed. CLSI standard document M24. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. Wang M, Men P, Zhang W, Wu J, Gu Y, Wang F, et al. Bedaquiline susceptibility testing of *Mycobacterium abscessus* complex and *Mycobacterium avium* complex: A meta-analysis study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2024; 37: 135–40.