

УДК 616-002.5-071-078

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ, ВИТАМИНОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРИ КУЛЬТУРАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

О.Е. Кузнецов

УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

С целью исследования усовершенствована среда Левенштейна-Йенсена, разработаны новые варианты плотных питательных сред для выращивания МБТ. Установлено, что предложенная рецептура приготовления и усовершенствования питательных сред для бактериологической диагностики туберкулеза с включением в их состав растительных компонентов, аминокислоты отечественного производства лизин (импортозамещающая технология), витамина B_2 (рибофлавин) может быть использована в получении плотных питательных сред для выращивания МБТ. Усовершенствованные и разработанные ППС по диагностической эффективности (скорость и интенсивность роста МБТ музейного штамма $H_{37}RV$, ЛУ и ЛЧ изолятов и микобактерий, выделенных из мокроты бактериовыделителей) превосходят традиционно используемую среду Левенштейна-Йенсена, и более чем в 2 раза экономичнее ее. Полученные данные комплексной оценки исследованных плотных питательных сред (оценка качественных характеристик на музейном штамме $H_{37}RV$, клинических изолятах ЛУ и ЛЧ штаммов МБТ и мокроте бактериовыделителей и их экономическая значимость) позволяют рекомендовать к использованию питательную яично-овощную среду с лизином и рибофлавином.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза (МБТ), лабораторная диагностика, туберкулез органов дыхания (ТОД), плотные питательные среды (ППС), скорость роста, интенсивность, колониеобразующие единицы (КОЕ), лекарственно-устойчивый (ЛУ), лекарственно-чувствительный (ЛЧ).

The obtained results: the medium of Levenshtein-Yensen was improved during work, new variants of thick nourishing ambiances for growing mycobacteria of tuberculosis were developed. It was determined, that proposed instruction on preparation and improvement of nutrient medium for bacteriological diagnostics of tuberculosis with inclusion into their composition plant components, amino acid – lysine, vitamin B_2 (riboflavin) may be used for receiving thick nourishing ambiances for growing mycobacteria of tuberculosis. Improved and developed thick nourishing ambiances by diagnostic effectiveness (intensity and velocity growth of mycobacteria tuberculosis of museum culture $H_{37}RV$, drug-resistant and drug-sensible isolates and mycobacteria separated from the sputum of persons discharging bacteria) exceed traditionally used medium of Levenshtein-Yensen and are two fold more economical. The obtained data of complex assessment of the investigated thick nutrient ambiances (assessment of qualitative characteristics on the museum culture $H_{37}RV$, drug-resistant and drug-sensible isolates of mycobacteria tuberculosis) allows us to recommend for using nutrient egg-vegetable medium with lysine and riboflavin.

Key words: mycobacterium of tuberculosis, laboratory diagnostics, pulmonary tuberculosis, thick nutrient medium, velocity growth, intensity, colony-forming unit, drug-resistant, drug-sensible.

Выделение микобактерий туберкулеза (МБТ) и установление их лекарственной чувствительности являются важнейшим и обязательным условием постановки диагноза туберкулеза и выбора надлежащей тактики его лечения. В настоящее время с этой целью используется комплекс плотных питательных сред различного химического состава, однако их применение не решает проблему лабораторной диагностики туберкулеза, особенно при снижении жизнеспособности штаммов МБТ в условиях химиотерапии [1, 2, 3, 4, 5].

Для более надежного выращивания МБТ в специализированных лабораториях системы практического здравоохранения необходимы специальные, богатые питательными веществами среды, к

которым предъявляются такие требования, как возможность изготовления из доступных компонентов, простота в приготовлении, обеспечение достаточного накопления бактериальной массы [6, 7, 8]. При этом лабораторное культуральное исследование занимает не менее 3-8 недель – именно в эти сроки появляется рост МБТ на плотной питательной среде; отрицательным же результатом считается отсутствие роста в течение 10-12 недель после поступления образца в лабораторию [9, 10, 11]. Для сокращения времени диагностики туберкулеза применяются жидкие питательные среды [12, 13, 14, 15].

Таким образом, разработка технологий ускорения роста и накопления микобактерий туберкуле-

за, особенно при их пониженной жизнеспособности, т.е. повышение эффективности лабораторной диагностики туберкулеза при культуральном исследовании, создание питательной среды, проявляющей повышенную чувствительность к МБТ (с позиции метаболизма и структуры микобактерий туберкулеза особенно актуальным является присутствие в питательной среде количественно преобладающего в клетках микобактерий лизина и ответственного за протекание ключевых метаболических реакций кофермента ФАД-зависимых (флавинадениндинуклеотид) процессов витамина В2 [16, 17], представляется важной задачей, что определяет необходимость проведения исследований, направленных на ускорение, удешевление и повышение надежности лабораторной диагностики туберкулеза.

Цель работы – повышение эффективности лабораторной диагностики туберкулеза на основе аминокислот и небелковых компонентов метаболизма при клинико-лабораторном исследовании (культуральный метод).

Объект и предмет исследования

Штаммы МБТ, выделенные из биологического материала больных туберкулезом бактериовыделителей, музейные штаммы микобактерий туберкулеза, плотная питательная среда для выращивания микобактерий туберкулеза Левенштейна-Йенсена, среда Финн-П и разработанные новые плотные питательные среды. Исследован характер роста музейного штамма Н₃₇RV, лекарственно-устойчивого (ЛУ) и лекарственно-чувствительного (ЛЧ) штамма МБТ (*M. tuberculosis*) и МБТ из биологического материала (мокрота) бактериовыделителей. Предмет исследования: интенсивность и скорость роста МБТ, диагностическая и экономическая эффективность, специфичность и чувствительность метода выделения МБТ с использованием разработанных питательных сред.

Материал и методы исследования

Исследованы плотные питательные среды на музейном штамме Н₃₇RV, ЛУ и ЛЧ штаммах МБТ (*M. tuberculosis*) и биологическом материале (мокрота бактериовыделителей). Контрольные группы исследований составили посевы музейной культуры Н₃₇RV, ЛУ, ЛЧ штамма МБТ и посевы мокроты бактериовыделителей, выполненные на рекомендованной ВОЗ среде Левенштейна-Йенсена. Все указанные выше вычисления осуществлялись с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0.

Было исследовано 9 вариантов составов питательных сред для последующего отбора наиболее эффективных концентраций использованных ингредиентов и 8 вариантов разработанных плотных питательных сред. Питательные среды готовили в полном соответствии с утвержденной рецептурой.

Контроль питательных сред осуществлялся комплексно: визуально; органолептически; определение рН, путем выдерживания 5% пробирок каждой вновь приготовленной партии среды при 37±0,5°C.

Посевы производили на пробирки испытываемой среды и пробирки среды Левенштейна-Йенсена (контроль). Пробирки с выполненными на них посевами инкубировали в течение 2,5 месяцев. Положительный ответ давали только после микроскопии выросших колоний с окраской по методу Циля-Нильсена.

Результаты и обсуждение

Исследованы питательные среды Левенштейна-Йенсена (контроль), Левенштейна-Йенсена с рибофлавином, яично-овощная среда, яично-овощная среда с рибофлавином, среда с лизином, среда с лизином и рибофлавином, яично-овощная среда с лизином и рибофлавином, среда Финн-П. Выполненные исследования включали оценку эффективности влияния на рост МБТ различной концентрации растительных компонентов, лизина, рибофлавина, компонентов солевого раствора, культуральных свойств питательной среды и оценку диагностической и экономической эффективности использования сред.

Установлено достоверное влияние на время роста МБТ ($F=10,98$; $p<0,001$) изменения концентрации растительных компонентов и яичной массы. Ее дальнейшее совершенствование было связано с проведением сравнительных исследований влияния аминокислот на рост МБТ: L-аспарагина (в среде Левенштейна-Йенсена) и нового, предложенного нами, конкурирующего ингредиента – лизина. При этом предпочтение было отдано лизину отечественного производства, поскольку результаты исследования могли иметь значение для оценки эффективности импортозамещающей технологии.

При анализе показателей роста культуры Н₃₇RV на средах с различной концентрацией рибофлавина наблюдалось статистически достоверное увеличение интенсивности роста при посеве материала на среду с 20 мг рибофлавина в 200 мл среды ($p=0,05$).

Исследования скорости роста МБТ в растворах с двух- и четырехкратным уменьшением, а также трехкратным увеличением содержания глицерина на фоне уменьшения концентрации в них солевых компонентов, а также контрольной по солевому составу среды позволили установить, что наибольшая скорость роста МБТ имеет место при посеве культуры на среду с трехкратным увеличением содержания глицерина на фоне уменьшения концентрации солевых компонентов, в сравнении с контролем (4,89±1,04 сут и 5,48±0,80 сут, соответственно ($p=0,01$).

Время появления роста ЛЧ МБТ штамма колебалось от 5,4 до 6,75 сут. На контрольной среде

оно составило $5,50 \pm 0,15$ сут, на среде с лизином и рибофлавином – $6,75 \pm 0,21$ сут ($p=0,001$). Анализ интенсивности роста колоний МБТ выявил преимущество яично-овощной среды с лизином и рибофлавином: рост КОЕ на ней составил $84,0 \pm 3,0\%$, что выше, чем на контрольных средах Левенштейна-Йенсена – $71,0 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$) и Финн-П – $73,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,05$).

Срок появления роста при посеве ЛУ штамма МБТ в среднем вдвое больше, чем таковой ЛЧ микобактерий. Рост был более быстрым при посеве материала на среду Левенштейна-Йенсена с рибофлавином – $11,46 \pm 0,35$ сут и более медленным – при посеве на среду с лизином и рибофлавином – $16,37 \pm 0,28$ сут ($p < 0,001$). Скорость роста на контрольной среде Левенштейна-Йенсена составила $13,0 \pm 0,30$ сут. На среде Финн-П рост микобактерий получен через $12,8 \pm 0,20$ суток, что также достоверно больше, чем на среде Левенштейна-Йенсена с рибофлавином ($p < 0,05$). Интенсивность роста культуры ЛУ штамма МБТ на вариантах питательных сред статистически достоверно не различалась.

Таким образом, рост ЛУ штамма МБТ, будучи в целом замедленным, по сравнению с таковым ЛЧ штамма, умеренно ускорялся при добавлении рибофлавина к питательной среде Левенштейна-Йенсена. Интенсивность роста МБТ $H_{37}RV$, лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного изолятов МБТ на питательных средах с лизином, яично-овощной с рибофлавином, яично-овощной с лизином и рибофлавином на 24%, 23% и на 16% выше, чем в контроле ($p < 0,05$, соответственно).

Наибольшее значение для лабораторной диагностики туберкулеза имеют результаты исследований биологического материала, полученного от больных туберкулезом, и, в первую очередь, – мокроты (табл. 1).

Время появления роста МБТ (табл. 1) колебалось от 67 суток при посеве на контрольную среду до 41 сут – при посеве на яично-овощную среду с лизином и рибофлавином. На последней получен наи-

меньший интервал между минимальным и максимальным сроком (20 суток), в отличие от контрольной среды – 50 суток. Микобактерии туберкулеза росли статистически достоверно быстрее на: среде Левенштейна-Йенсена с рибофлавином ($33,9 \pm 0,90$ сут; $p=0,007$), яично-овощной среде ($33,05 \pm 0,70$ сут; $p=0,001$), яично-овощной с рибофлавином ($29,15 \pm 0,60$ сут; $p < 0,001$), средах с лизином ($33,5 \pm 0,65$ сут; $p=0,004$), с лизином и рибофлавином ($31,4 \pm 0,60$ сут; $p < 0,001$) и на яично-овощной среде с лизином и рибофлавином ($30,7 \pm 0,70$ сут; $p < 0,001$), – по сравнению с ростом в контрольной питательной среде ($38,7 \pm 0,70$ сут). Следует отметить, что время появления роста МБТ из мокроты на средах Левенштейна-Йенсена и Финн-П не различалось ($p > 0,05$). В то же время, микобактерии достоверно быстрее вырастали на яично-овощной среде с рибофлавином ($p < 0,001$), среде с лизином и рибофлавином ($p=0,005$) и яично-овощной среде с лизином и рибофлавином ($p=0,002$), в сравнении со скоростью роста МБТ на среде Финн-П ($36,9 \pm 0,73$ сут).

Таким образом, более ранние сроки роста МБТ из мокроты бактериовыделителей получены на яично-овощной среде с рибофлавином ($29,15 \pm 0,6$ сут) и на яично-овощной среде с лизином и рибофлавином ($30,7 \pm 0,7$ сут), они оказались на 9,55 и 8,0 суток меньшими, чем в контроле ($p < 0,05$). Максимальный срок появления роста МБТ из мокроты бактериовыделителей при посеве на яично-овощную среду с лизином и рибофлавином сократился на 26 суток (с 67 до 41 суток), по сравнению с таковым на среде Левенштейна-Йенсена (эффективность 20%). Частота появления роста МБТ из мокроты бактериовыделителей была достоверно выше к 20-м, 30-м и 40-м суткам инкубации на питательной яично-овощной среде с рибофлавином и на яично-овощной среде с лизином и рибофлавином ($p < 0,05$).

Результаты проведенных исследований показали, что биологические и морфологические свойства колоний культур МБТ музейного, ЛУ и ЛЧ штаммов, МБТ из мокроты бактериовыделителей по своим свойствам соответствовали таковым на контрольной среде: R-формы, сухие, морщинистые, цвета слоновой кости.

Известно, что ряд микобактерий дает рост только при длительных (более 40 суток) сроках инкубации. Полученные нами данные, отражающие скорость роста МБТ (мокрота бактериовыделителей) на разработанных питательных средах при позднем исходном росте на среде Левенштейна-Йенсена (более 40 суток со дня посева), представлены в табл. 2.

Об эффективности разработанных питательных сред (табл. 2) в отношении сроков появления роста МБТ из мокроты бактериовыделителей при достаточно позднем исходном росте микобактерий

Таблица 1 – Сроки появления роста МБТ из мокроты бактериовыделителей на питательных средах

Наименование среды	Кол-во посевов	Время появления роста в днях ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)	Сроки роста (max - min; сут)
1. Левенштейна-Йенсена (контроль)	238	$38,7 \pm 0,70$	17– 67
2. Левенштейна-Йенсена с рибофлавином	145	$33,9 \pm 0,90$	16 – 59
3. Яично-овощная	205	$33,05 \pm 0,70$	13 – 54
4. Яично-овощная с рибофлавином	190	$29,15 \pm 0,60$	15 – 52
5. Питательная с лизином	191	$33,5 \pm 0,65$	17 – 57
6. Питательная с лизином и рибофлавином	161	$31,4 \pm 0,60$	17 – 55
7. Яично-овощная с лизином и рибофлавином	53	$30,7 \pm 0,70$	21 – 41
8. Финн-П	53	$36,9 \pm 0,73$	17 – 63

Таблица 2 – Показатели скорости роста МБТ из мокроты бактериовыделителей на предложенных и контрольной питательных средах при позднем исходном росте на среде Левенштейна-Йенсена (более 40 суток)

Наименование среды	Исследуемый материал	Число посевов	Время появления роста, сут ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)	p
1. Левенштейна-Йенсена (контроль)	Мокрота	62	50,0 \pm 1,04	$p_{1-2} < 0,05$
2. Яично-овощная		62	40,0 \pm 1,6	$p_{1-4} < 0,03$
3. Левенштейна-Йенсена с рибофлавином		62	43,9 \pm 1,1	$p < 0,01$
4. Яично-овощная с рибофлавином		62	33,6 \pm 1,6	
5. Финн-П		43	46,3 \pm 1,15	

(40 и более суток) на среде Левенштейна-Йенсена свидетельствует ускорение роста МБТ на 10-16 суток (20% – 32,8%; $p < 0,05$).

Оценка диагностической информативности лабораторного теста базируется на предварительном точном установлении диагноза заболевания. Для установления диагностической значимости лабораторных тестов используется методика оценки диагностической чувствительности, диагностической эффективности, что позволяет подобрать наиболее информативные лабораторные тесты для целенаправленного их использования.

Диагностическая чувствительность и эффективность составила 14%: контроль – 34,31%, среда Левенштейна-Йенсена с рибофлавином – 40,69% (+6,4% к контролю), яично-овощная среда – 45,04% (+10,7% к контролю), яично-овощная с рибофлавином – 54,56% (+20,25% к контролю), среда с лизином – 42,41% (+8,1% к контролю), среда с лизином и рибофлавином – 47,5% (+13,9% к контролю), яично-овощная с лизином и рибофлавином – 58,97% (+24,66% к контролю).

Одним из важных этапов любого диагностического исследования является снижение себестоимости выполняемого диагностического теста. Произведенный расчет стоимости разработанных питательных сред позволил выбрать наиболее выгодные, с экономической точки зрения, их варианты, имеющие наименьшую себестоимость производства в пересчете на один посев, с учетом количества выполняемых бактериологических исследований в Республике Беларусь, табл. 3.

Таким образом, экономические расчеты свидетельствуют о том (табл. 3), что наименьшую стоимость имеет культивирование МБТ на среде яично-овощной с лизином и рибофлавином, которое в 2 раза ниже стоимости использования контрольной среды Левенштейна-Йенсена и в 1,35 раза – среды Финн-П. Заметный экономический эффект создают также среда с лизином и среда с лизином и рибофлавином: в 1,88 и 1,22 раза меньше, соответственно. Общий экономический эффект применения разработанных питательных сред позволит

Таблица 3 – Экономические затраты при применении питательных сред (в белорусских рублях) для бактериологической диагностики туберкулеза

Питательные среды	Стоимость 1 посева	Количество посевов в РБ		Экономические затраты, бел. руб.
		2005 г.	2006 г.	
Левенштейна-Йенсена (контроль)	100,0	554 111	573 295	55 411,1 – 57 329,5
Левенштейна-Йенсена с рибофлавином	100,4	554 111	573 295	55 632,74 – 57 558,82
Яично-овощная	49,0	554 111	573 295	27 151,44 – 28 091,46
Яично-овощная с рибофлавином	49,4	554 111	573 295	27 373,08 – 28 320,77
С лизином	52,0	554 111	573 295	28 813,77 – 29 811,34
С лизином и рибофлавином	53,0	554 111	573 295	29 367,88 – 30 384,64
Яично-овощная с лизином и рибофлавином	48,0	554 111	573 295	26 597,33 – 27 518,16
Финн-П	65,0	554 111	573 295	36 017,22 – 37 264,18

экономить на проведении лабораторных (бактериологических) исследований до 30 млн. белорусских рублей ежегодно.

Заключение

В результате выполненных исследований впервые получены новые данные о состоянии и жизнеспособности микобактерий туберкулеза при снижении содержания в питательной среде компонентов животного происхождения, частичной замене их растительными ингредиентами, а также новые сведения о стимулирующем влиянии на рост микобактерий таких компонентов среды, как аминокислота лизин и рибофлавин; показано, что L-аспарагин, являющийся неотъемлемым компонентом среды Левенштейна-Йенсена, может быть заменен аминокислотой лизин (отечественного производства) без ущерба для качества питательной среды. Полученные результаты позволили предложить для лабораторной диагностики туберкулеза новые, более эффективные, чем ранее известные, питательные среды: яично-овощную, яично-овощную с лизином, яично-овощную с рибофлавином, яично-овощную с лизином и рибофлавином, плотную питательную среду с лизином, усовершенствованную среду Левенштейна-Йенсена. Диагностическая эффективность и диагностическая чувствительность разработанных питательных сред на 24,6% выше диагностической чувствительности и диагностической эффективности контрольной среды ($p < 0,05$).

Таким образом, использование в рецептуре приготовления плотных питательных сред растительных компонентов, аминокислоты лизин (импортозамещающая технология), витамина В₂ на фоне изменения состава ингредиентов солевого раствора, позволяет получить новые питательные среды и повысить эффективность культивирования мико-

бактерий туберкулеза на 24,6% ($p < 0,05$). Использование аминокислоты лизин в составе плотных питательных сред позволяет сократить срок появления роста МБТ из мокроты бактериовыделителей на 5,2 суток (13,4%) – $p < 0,05$. Активаторы роста микобактерий (рибофлавин) позволяют повысить в среднем на 26,1% ($p < 0,05$) эффективность питательной среды Левенштейна-Йенсена: сократить на 9,5 суток время роста МБТ из мокроты бактериовыделителей ($p < 0,05$) при высокой интенсивности роста ($p < 0,05$); увеличить скорость роста лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого штаммов МБТ на 12,5-14,7% ($p < 0,05$) и сократить максимальный срок появления роста МБТ из мокроты на 26 суток (с 67 до 41 суток), по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Разработанные плотные питательные среды по скорости и интенсивности роста на них МБТ музейного штамма H₃₇RV, лекарственно-устойчивого и лекарственно-чувствительного изолятов и МБТ, выделенных из мокроты бактериовыделителей, превосходят среду Левенштейна-Йенсена по скорости роста ($p < 0,05$), особенно при позднем (40 и более суток) исходном их росте в контроле ($p = 0,001$).

Литература

1. Гайович, А.И. Туберкулез / А.И. Гайович, Т.В. Яхница // Туберкулез – Киев, 1992. – Вып. 24. – С. 23-25.
2. Comstock, G.W. Epidemiology of tuberculosis / G.W. Comstock // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1992. – V.3, №1. – P. 125 (85).
3. Дилемма мультирезистентного туберкулеза в мире в современную эпоху / П. Фармер [и др.] // Программа по инфекционным болезням и социальным изменениям. – Бостон, 1998. – С. 19.
4. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных эпидемиологических условиях / А.Г. Хоменко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1999. – № 1. – С. 22-27.

5. Зеленкевич, И.Б. Состояние и управление противотуберкулезной службой Республики Беларусь / И.Б. Зеленкевич // VI съезд фтизиатров Беларуси: тез. докладов. – Минск. – 1998. – С. 7-10.
6. Нурадинов, Р.А. Питательная среда для выращивания микобактерий: пат. 2121000RU Россия / Р.А. Нурадинов: заявитель Зональный Прикаспийский научно-исследовательский ветеринарный ин-т. – №2121000; опубликован 27.10.98 // Официальный бюл. / Федеральный институт промышленной собственности. Махачкала. – 1998.
7. Финн, Р.Э. Пути повышения высеваемости и ускорения роста микобактерий туберкулеза в современных условиях их изменчивости: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Р.Э. Финн; Киш. мед. ин-т – Кишинев, 1973. – 13 с.
8. Финкель, Е.А. Совершенствование и стандартизация бактериологических исследований при туберкулезе / Е.А. Финкель // Сб. науч. трудов. – Фрунзе, 1985. – С. 114.
9. Lowenstein, E. Zentrabl. Bacteriol / E. Lowenstein // Parasitenkd. Infektionskr. Abt. I. Orig. – 1931. – P. 120-127.
10. Чичибабин, Е.С. Питательные среды для выращивания микобактерий туберкулеза / Е.С. Чичибабин // Проблемы туберкулеза. – 1982. – № 2. – С. 56-58.
11. Ткаченко, А. Усовершенствование питательной среды Левенштейна-Йенсена для культивирования микобактерий / А. Ткаченко // Вет. мед. Украины. – 1998. – № 8. – С. 19.
12. Школьников, Е.А. Глубинный метод посева на туберкулез непосредственно из патологического материала / Е.А. Школьников // Проблемы туберкулеза. – 1948. – № 6. – С. 63-69.
13. MacFaddin, J.F. Media for Isolation – Cultivation – Identification – Maintenance of Medical Bacteria / J.F. MacFaddin // Williams and Wilkins. – Baltimore, 1985. – V. 1. – P. 77.
14. Middlebrook, G. M. R. Koch: Tuberculosis / G. Middlebrook // Am. J. Public Health. – 1985. – № 48. – P. 844.
15. Бардисявичене, И. Сравнительная эффективность ВАСТЕС 460 ТВ и ИФА в диагностике туберкулеза легких / И. Бардисявичене, А. Сосновская // Проблемы ускоренной бактериологической диагностики туберкулеза: матер. научно-практической конференции. – Обнинск, 1996. – С. 35.
16. Lassence, A. Detection of mycobacterial DNA from patients with tuberculosis pleurisy by means of the PCR: comarison of two protocols / A. Lassence, D. Leccossier. // Thorax, 1992. –V. 47. – P. 265-269.
17. Mizrahi, V. Genetics and tuberculosis / V. Mizrahi // Cape Tawn. South Africa. Tuberculosis and Lung Disease. – 1997. – V. 78, № 3-4. – P. 171-174.

Поступила 19.12.08