

ვერცხლის ნანონაწილაკების მაინჰიბირებელი ეფექტის შესწავლა ექსტენსიურად რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე

¹ნინო ქირია, ¹თეონა ავალიანი, ²ნინო ბაბლიშვილი, ³გიორგი ფიჩხაია, ⁴ნანა ქირია,

DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2024.09.01.12>

¹ნინო ქირია, დოქტორანტი

¹თეონა ავალიანი, დოქტორანტი

²ნინო ბაბლიშვილი, ბიოლოგიის დოქტორი

³გიორგი ფიჩხაია, პროფესორი

⁴ნანა ქირია, პროფესორი

¹ივანე ჯავახიშვილის სახ.თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი.

²ივანე ჯავახიშვილის სახ.თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ალ.ნათიშვილის სახ.მორფოლოგიის ინსტიტუტი.

³ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი.

⁴საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი.

აბსტრაქტი

შესავალი: ფთიზიატრიული მეცნიერების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიმართულებას წარმოადგენს ისეთი ნივთიერებების ძიება და შესწავლა, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელი იქნება ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ განვითარებული მდგრადობის გადალახვა რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებში მათ საფუძველზე ძირითადი და პრიორიტეტული მედიკამენტების ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის მიზნით. იმის მიუხედავად, რომ დიდ ექსპერიმენტულ მასალაზე დადასტურებულია ვერცხლის ნანონაწილაკების (AgNPs) ბაქტერიოციდული აქტივობა სხვადასხვა გამომწვევის რეზისტენტულ შტამებზე, მწირია მონაცემები AgNPs მოქმედების შესწავლის შესახებ რეზისტენტული ტუბერკულოზის გამომწვევ მიკობაქტერიებთან მიმართებაში. პრაქტიკულად შეუსწავლელია პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული

ტუბერკულოზის გამომწვევ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც მდგრადობის ინჰიბიტორის ეფექტურობა. სწორედ აღნიშნული საკითხის შესწავლა წარმოადგენდა ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის მიზანს.

მეთოდები: კვლევაში გამოყენებულ იქნა 20ნმ AgNPs. სუსპენზიის მისაღებად გამოყენებული იყო მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი, დისრუპტორი, დეზინტეგრატორი Ultrasonic Processor FS-1800N. In vitro ექსპერიმენტი განხორციელდა რიფამპიციინზე და ფთორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის 35 კულტურაზე, რომელიც მიღებულ იყო კლინიკურ პირობებში ფილტვების ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისაგან. ექსპერიმენტი განხორციელდა თხევად საკვებ ნიადაგებზე BACTEC MGIT 960 სისტემის მეშვეობით.

შედეგები: ჩატარებულმა კვლევით დადგინდა, ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული კულტურებზე AgNPs -ის სუსპენზიის 0,25, 0,5% და 1,0% სუსპენზიის დამატების სრული არაეფექტურობა; preXDR -MTB შტამის ზრდის დათრგუნვა დაიწყო, ე.ი. მინიმალური ინჰიბიტორული ეფექტი დაფიქსირდა AgNPs 2,5% ხსნარის გამოყენებისას და სრული ინჰიბირება ანუ ბაქტერიოციდული ეფექტი აღინიშნა AgNPs -ის 5% და 10% ხსნარის დამატებისას.

დასკვნები: ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევით დადასტურდა ვერცხლის ნანონაწილაკების მაინჰიბირებელი ეფექტი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული შტამების მიმართ. მიღებული შედეგები ქმნის შემდგომი გაღრმავებული კვლევების ჩატარების მყარ საფუძველს AgNPs-ის გამოყენების უსაფრთხოების შესწავლის, აგრეთვე ტუბერკულოზის სამკურნალო ეფექტური მედიკამენტების ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის კუთხით.

საკვანძო სიტყვები: ვერცხლის ნანონაწილაკები, ტუბერკულოზის მიკობაქტერია, პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული ტუბერკულოზი

Study of the inhibitory effect of Silver Nanoparticles on Extensively Drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis (TB) strains

¹Nino Kiria, MD, PhD student,

¹Teona Avaliani, MD, PhD student

,²Nino Bablishvili, PhD,

³Giorgi Phichkhaia, Professor,

⁴Nana Kiria, Professor

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, ²National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, ³Alexander Natishvili Institute of Morphology of Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, ⁴David Aghmashenebeli University of Georgia

abstract

Introduction: One of crucial focus within phthiology is the exploration and analyses of substances capable of overcoming resistance to anti-TB medications in drug-resistant mycobacterium TB strains. While substantial experimental data confirm the bactericidal effect of silver nanoparticles (AgNPs) on various drug-resistant strains, there remains the notable gap in understanding their action against Mycobacterium tuberculosis(MTB), particularly in drug-resistant cases. The inhibitory efficacy of AgNPs on MTB strains causing pre-XDR-TB has remained largely unexplored. Our study was specifically aimed at investigating this aspect.

Methods: In this study, 20-nanometer AgNPs were used. To create the nanoparticle suspension, a high-frequency ultrasound homogenizer disruptor disintegrator (Ultrasonic Processor FS-1800N) was utilized. The in vitro experiment was conducted using 35 cultures of rifampicin and fluoroquinolone-resistant Mycobacterium TB (pre-XDR-MTB) obtained from participants' sputum samples with tuberculosis. The experiment was conducted in a liquid media using BACTEC MGIT 960 system.

Results: The conducted study demonstrated that adding 0.25%, 0.5% and 1.0% AgNPs suspensions to pre-XDR-MTB strains was completely ineffective; The growth of preXDR-MTB strains was inhibited, with minimal inhibitory effects observed when using a 2.5% AgNPs solution. Complete inhibition and a bactericidal effect were noted with the addition of 5% and 10% AgNPs solutions.

Conclusion: The experimental study confirmed the inhibitory effect of AgNPs on preXDR-MTB strains. These results provide a solid foundation for further research to investigate the safety of

using AgNPs and their potential to restore the efficacy of anti-TB medications.

Keywords: Silver Nanoparticles, pre-extensively drug-resistant Tuberculosis, Mycobacterium Tuberculosis

შესავალი: ანტიმიკრობული რეზისტენტობა XXI საუკუნის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის გლობალურ გამოწვევას წარმოადგენს. 2019 წელს 1 270 000 ადამიანის სიკვდილის უშუალო მიზეზი სწორედ მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტული პათოგენებით გამოწვეული ინფექციები გახდა [1,2]. აქტუალურია რეზისტენტობის პრობლემა ფთიზიატრიაშიც. ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მდგრადობის განვითარების ისტორიას საფუძველი დაუდო XX საუკუნის 40 -იანი წლებიდან განვითარებულმა მზარდმა რეზისტენტობამ სტრეპტომიცინის მიმართ (გამოწვეულმა სტრეპტომოცინით ტუბერკულოზის მონოთერაპიით). XX საუკუნის დასასრული მსოფლიოს მასშტაბით აღინიშნა რიფამპიციინზე რეზისტენტული/ მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (RR/MDR-TB) [მდგრადობა ყველაზე ეფექტურ ტუბსაწინააღმდეგო პრეპარატზე რიფამპიციინზე ან ერთდროულად ორ ყველაზე ძლიერ ორ ანტიტუბერკულოზურ მედიკამენტზე-იზონიაზიდსა და რიფამპიციინზე] შემთხვევების კატასტროფული ზრდით. XXI საუკუნის ერთ-ერთ ძირითად პრობლემას კი პრე-ექსტენსიური ტუბერკულოზი (preXDR-TB) წარმოადგენს, როდესაც მულტირეზისტენტობასთან ერთად ფიქსირდება რეზისტენტობა ფთორქინოლონების მიმართ. III-IV თაობის ფთორქინოლონები RR/MDR-TB -ის სამკურნალო რეჟიმების საკვანძო პრეპარატია[3], ამიტომ მათზე დამატებითი მდგრადობის არსებობა, ხშირ შემთხვევაში მკურნალობის სერიოზულ სიძნელეებთან და არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან ასოცირდება. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, 2022 წელს მსოფლიოში რეგისტრირებული იყო ტუბერკულოზის 7 774 382 შემთხვევა, რომელთა 2.3% (180 333 შემთხვევა) შეადგინა ლაბორატორიულად დადასტურებულმა პრე-ექსტენსიური ტუბერკულოზის შემთხვევებმა [4]. ფთიზიატრიული მეცნიერების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიმართულებას წარმოადგენს ისეთი ნივთიერებების ძიება და შესწავლა, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელი იქნება ანტიტუბერკულოზური

მედიკამენტების მიმართ განვითარებული მდგრადობის გადალახვა რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის (*Mycobacterium tuberculosis*) შტამებში და მათ საფუძველზე ძირითადი და პრიორიტეტული მედიკამენტების ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენა. მიუხედავად იმისა, რომ დიდ ექსპერიმენტულ მასალაზე დადასტურებულია ვერცხლის ნანონაწილაკების ბაქტერიოციდული აქტივობა სხვადასხვა გამომწვევის რეზისტენტულ შტამებზე [5,6,7,8], მწირია მონაცემები ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების შესწავლის შესახებ რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიებთან მიმართებაში. პრაქტიკულად შეუსწავლელია პრე-ექსტენსიური ტუბერკულოზის გამომწვევ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც მდგრადობის ინჰიბიტორის ეფექტურობა. სწორედ აღნიშნული საკითხის შესწავლა წარმოადგენდა ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევის მიზანს.

მასალა და მეთოდები: კვლევაში გამოყენებულ იქნა 20ნმ ვერცხლის ნანონაწილაკები (AgNPs), რომელიც შეძენილ იქნა “ Hongwu International Group Ltd” (<https://www.hwnanomaterial.com>). ნანონაწილაკების სუსპენზიის მისაღებად გამოყენებული იყო მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი, დისრუპტორი, დეზინტეგრატორი Ultrasonic Processor FS-1800N(ჩინეთი). In vitro ექსპერიმენტი განხორციელდა რიფამპიციინზე და ფთორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის (preXDR-MTB) 35 კულტურაზე, რომელიც მიღებულ იყო კლინიკურ პირობებში ფილტვების ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისაგან. ექსპერიმენტი განხორციელდა თხევად საკვებ ნიადაგებზე BACTEC MGIT 960 სისტემის მეშვეობით. BACTEC MGIT 960 აპარატი გამოიყენება საკვლევ ნიმუშში ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის სწრაფი დეტექციისთვის. მიკობაქტერიის ზრდის გამოვლენა ხდება ფლუორესცენციით, რომელიც სინჯარაში ჟანგბადის შემცირების პროპორციულად იზრდება. აპარატი ფლუორესცენციას ახდენს ულტრაისფერი სხივებისა და სპეციალური კომპიუტერული ალგორითმის გამოყენებით. BACTEC MGIT 960 აპარატი (სურათი 1) გამოიყენება აგრეთვე ტუბსაწინააღმდეგო წამლებზე მგრძობელობის განსაზღვრის მიზნით, რომელიც 4-13 დღის განმავლობაში იძლევა შედეგების ინტერპრეტაციის საშუალებას. BACTEC MGIT 960 აპარატში ტუბსაწინააღმდეგო წამლებზე

მგრძობელობის ტესტი იგივე პრინციპს ეფუძნება, რაც გულისხმობს მიკობაქტერიის ზრდის დეტექციას ფლუორესცენციით. ტესტი ხორციელდება MGIT 7 მლ -იანი სინჯარების ნაკრებით, რომელიც მოიცავს აუცილებლად საკონტროლო სინჯარას (წამლის გარეშე) და სინჯარებს, რომლებსაც ემატება წამალი უკვე ცნობილი კონცენტრაციით. აპარატი ავტომატურად, უწყვეტ რეჟიმში აკონტროლებს წამლიან და საკონტროლო სინჯარებში ფლუორესცენციის მომატებას. თუ წამალი აქტიურია მიკობაქტერიის მიმართ (იზოლატი სენსიტიურია), შესაბამისად ხდება ზრდის ინჰიბირება და ფლუორესცენციის სუპრესირება წამლიან სინჯარებში, მაშინ როდესაც საკონტროლო სინჯარაში მიკობაქტერია იზრდება და აჩვენებს ფლუორესცენციის მატებას. თუ იზოლატი რეზისტენტულია, მიკობაქტერიის ზრდა და შესაბამისად ფლუორესცენციის მატება შეინიშნება ორივე, როგორც საკონტროლო, ისე წამლიან სინჯარებში. BACTEC MGIT 960 სისტემა ავტომატურად ახორციელებს სინჯარებში ზრდის მონიტორინგს და შესაბამისად შედეგების ინტერპრეტაციას, სენსიტიურია თუ რეზისტენტული. ექსპერიმენტის ჩატარებისას მგრძობელობის ტესტის ნაკრებში სინჯარებს ემატებოდა ვერცხლის 99,9% შემცველობის 20ნმ AgNPs-ის ფხვნილიდან (სურათი 2) დამზადებული ვერცხლის ხსნარი სხვადასხვა კონცენტრაციით 100 მკლ ოდენობით (სურათი 3).

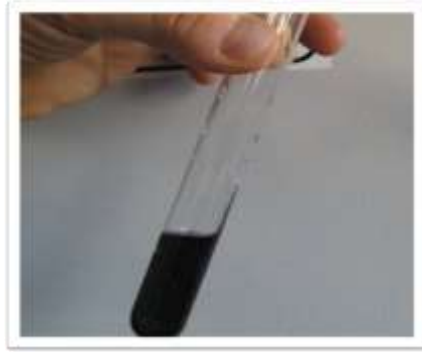
სურათი 1



სურათი 2



სურათი 3



შესწავლილი იქნა ვერცხლის ხსნარის 6 კონცენტრაცია: 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10% ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის მაინჰიბირებელი მოქმედების დადგენის მიზნით. გამოყენებული იქნა კლინიკურ პირობებში ფილტვების ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისაგან მიღებული რიფამპინისა და ფთორქინოლონის მიმართ რეზისტენტული მიკობაქტერიის ოზოლატები (preXDR-MTB). ვერცხლის ნანონაწილაკების ინჰიბიტორული აქტივობის შესაფასებლად მგრძობელობის ტესტის ნაკრებში 35 სინჯარას დაემატა ვერცხლის ნანონაწილაკების ხსნარი შესაბამისი კონცენტრაციით. შესწავლილი იქნა ვერცხლის ხსნარის 6 კონცენტრაცია: 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10% ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის მაინჰიბირებელი მოქმედების დადგენის მიზნით (სურათი2). 0,25%; 0,5%; 1%; 5% და 10% ხსნარის თითოეული კონცენტრაციის დამატება მოხდა 5-5 სინჯარაში, ხოლო 2,5% ხსნარისა-10 სინჯარაში. ინჰიბიტორული აქტივობის კვლევის შედეგების საბოლოო შეფასება ხორციელდებოდა სინჯარაში საკვლევი სუსპენზიის დამატების შედეგად ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის დათრგუნვის საფუძველზე.

შედეგები: ჩატარებულმა კვლევამ გვიჩვენა, AgNPs -ის სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის დამატებისას ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის preXDR ოზოლატების ზრდის დათრგუნვა დაფიქსირდა შემთხვევათა 48,6%; AgNPs -ის 0,25%, 0,5% და 1,0% სუსპენზიების დამატებისას მიღებულია ტუბ.მიკობაქტერიების კულტურის ზრდა. AgNPs-ის 2,5% ხსნარის დამატებისას შემთხვევათა ნაწილში დაფიქსირდა როგორც ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის მულტირეზისტენტული შტამის ზრდის დათრგუნვა, ასევე ზრდა. მიღებული შედეგის სანდოობის ხარისხის ამაღლების

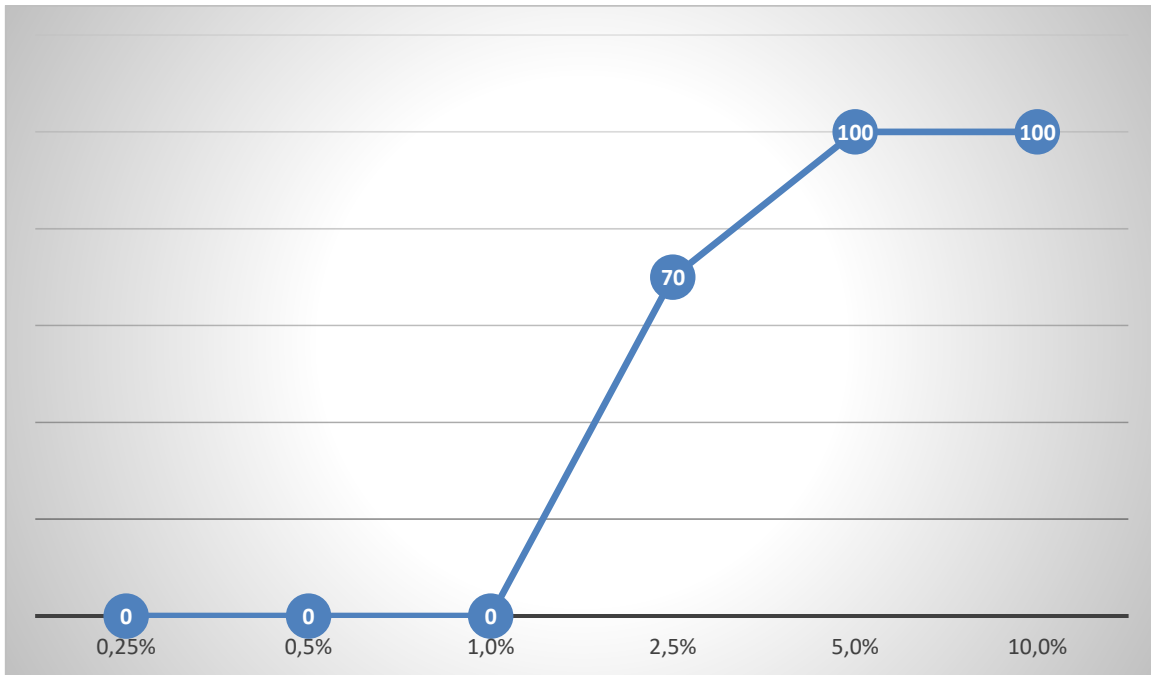
მიზნით, ამ კუთხით გავაფართოვეთ კვლევის მოცულობა და პირველ ეტაპზე გამოკვლეული 5 ნიმუშის გარდა, კიდევ ხუთ სინჯარას დავუმატეთ ვერცხლის 2.5% კონცენტრაციის შემცველი სუსპენზია (ჯამში სულ 10 სინჯარა). 2,5 % კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატებისას preXDR -MTB შტამების ზრდის დათრგუნვა აღინიშნა შემთხვევათა 70%. ვერცხლის ნანონაწილაკების 5% და 10% სუსპენზიის დამატების შემთხვევაში კი preXDR -MTB შტამების ზრდის სრული (100%) დათრგუნვა (ცხრილი 1, გრაფიკი 1).

განხილვა: ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევამ გვიჩვენა, AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას pre-XDR-MTB იზოლატებზე Mycobacterium tuberculosis-ის ზრდის დათრგუნვა შემთხვევათა 48.6 %-ში. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით დადასტურდა, რომ ვერცხლის ნანონაწილაკებს გააჩნიათ მაინჰიბირებელი

ცხრილი1. preXDR -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას

| preXDR -MTB იზოლატის დახასიათება | AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია | | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-------------|
| | 0,25% | 0,5% | 1,0% | 2,5% | 5% | 10% | Total |
| ზრდა დაითრგუნა | 0 0% | 0 0% | 0 0% | 7 70% | 5 100% | 5 100% | 17 48,6% |
| გაიზარდა | 5 100% | 5 100% | 5 100% | 3 30% | 0 0% | 0 0% | 18 51,4% |
| სინჯარების რაოდენობა | 5 | 5 | 5 | 10 | 5 | 5 | 35 |

გრაფიკი 1. preXDR -MTB ზრდის დათრგუნვის % მაჩვენებელი AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას



ეფექტი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული შტამის მიმართ. დადგინდა ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული კულტურებზე AgNPs -ის სუსპენზიის 0,25, 0,5% და 1,0% სუსპენზიის დამატების სრული არაეფექტურობა; preXDR -MTB შტამის ზრდის დათრგუნვა დაიწყო, ე.ი. მინიმალური ინჰიბიტორული ეფექტი დაფიქსირდა AgNPs 2,5% ხსნარის გამოყენებისას და სრული ინჰიბირება ანუ ბაქტერიოციდული ეფექტი აღინიშნა AgNPs -ის 5% და 10% ხსნარის დამატებისას. ჩვენი კვლევა მიეკუთვნება იმ რამდენიმე კვლევის ჩამონათვალს, რომელიც აფასებს AgNPs -ის ეფექტურობას რეზისტენტული პათოგენების შტამებზე. ფარუქისა და თანაავტორების [9] მიერ დადასტურებულ იქნა AgNPs -ის ინჰიბიტორული და აღმოფხვრის პოტენციალი მეთიცილინ-რეზისტენტული *Staphylococcus aureus*-ისა და *Klebsiella pneumoniae*-ის მიმართ. ა.ზახაროვის. ახოხლოვისა და ა.ერგეშოვის მიერ [10] იზონიაზიდზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების შესწავლისას აღმოჩნდა იზონიაზიდზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიების ზრდის სრული და ნაწილობრივი დათრგუნვა შემთხვევათა 49,2%. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგები კორელაციაშია მედიკამენტების მიმართ სხვადასხვა ინფექციების გამომწვევ რეზისტენტული

პათოგენებზე AgNPs -ის ინჰიბიტორულ ეფექტურობასთან დაკავშირებით. ამრიგად, ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევით დადასტურდა პირველად ვერცხლის ნანონაწილაკების მაინჰიბირებელი ეფექტი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული შტამების მიმართ. მიღებული შედეგები ქმნის შემდგომი გაღრმავებული კვლევების ჩატარების მყარ საფუძველს AgNPs-ის გამოყენების უსაფრთხოების შესწავლის, აგრეთვე ტუბერკულოზის სამკურნალო ეფექტური მედიკამენტების (რიფამპიცინი, III-IVთაობის ფთორქინოლონები- ლევოფლოქსაცინი, მოქსიფლოქსაცინის) ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის კუთხით.

დასკვნა: in vitro ვერცხლის 20 ნმ ნანონაწილაკების ხსნარის ცალ-ცალკე ექვსი კონცენტრაციის (0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%; 10%) ზემოქმედების შესწავლის შედეგად აღმოჩნდა მათი განსხვავებული დამორგუნველი ეფექტის არსებობა რიფამპიცინისა და ფთორქინოლონების მიმართ რეზისტენტული ტუბ.მიკობაქტერიის იზოლატებზე. დადგინდა ვერცხლის ნანონაწილაკების 2,5% ხსნარის მინიმალური მაინჰიბირებელი ეფექტის, ხოლო 5,0% ხსნარის მინიმალური ბაქტერიციდული ეფექტის არსებობა in vitro preXDR -MTB შტამებზე. ამრიგად, in vitro ჩატარებული ექსპერიმენტულმა კვლევით დადასტურდა ვერცხლის ნანონაწილაკებს მაინჰიბირებელი ეფექტის არსებობა ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული შტამის მიმართ.

ლიტერატურა:

1. WHO. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022: 1-4.
2. Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2002-21: a systematic governance analysis of 114 countries. *The Lancet, Infectious diseases*. 2023; 23 (6):706-718.
3. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. 2022.
4. WHO. Global tuberculosis report. 2023.

5. Uba Bo, Okoye EL, Anyichie JC, Dokubo CU, Uqwuojj ET. Measuring the global response to antimicrobial resistance. *Journal of Advances in microbiology*. 2024; (3):65-78.
6. Sadhu S, Karmakar T, Chatterjee AG, Kumari U, Mondal P, Sarka S, Sur T, Tarafdar S. *International Journal of Experimental Research and Review*. 2022 (29):67-72.
7. F. Andrade F. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013 (165): 1816-1827.
8. Parashar s, Sharma MK, Garg Ch, Garg M. Green Synthesized Silver Nanoparticles as Silver Lining in Antimicrobial Resistance: A Review. *Current Drug Delivery*. 2022 (19):170-181.
9. Farooq U, Ahmad T, Khan A, Sarwar R, Shafiq J, Raza Y, Ahmed A, Ullah S, Rehman NU, Al-Harrasi A. Rifampicin conjugated silver nanoparticles: a new arena for development of antibiofilm potential against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal Nanomedicine*. 2019 (14):3983-3993.
10. Zaharov AV, Khokhlov AL, Ergeshov AE. Silver nanoparticles in the solution of the problem of drug resistance in mycobacterium tuberculosis. *Archive of Internal Medicine*. 2017 (3):188-199.