

Відомі механізми формування медикаментозної стійкості *M. tuberculosis* до основних антимікобактеріальних препаратів I та II ряду

Журило О.А.¹, Барбова А.І.¹, Павлова О.В.²

1. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

2. Міжнародна організація РАТН в Україні, м. Київ, Україна

Безперервне зростання поширеності туберкульозу (ТБ) із множинною (МЛС) та широкою лікарською стійкістю (ШЛС) в епоху інфікування вірусом імунодефіциту людини є серйозною загрозою ефективної боротьби з ТБ. ЛС у *Mycobacterium tuberculosis* виникає внаслідок низькочастотних спонтанних хромосомних мутацій (табл.). Клінічна форма ЛС ТБ відбувається, головним чином, унаслідок антропогенної селекції в період лікування хвороби цих генетичних перебудов унаслідок безладного медикаментозного забезпечення, призначення лікарями субоптимальних режимів терапії та незадовільної прихильності до лікування з боку пацієнтів. Молекулярно-генетичні механізми розвитку ЛС були досконало висвітлені до основних антимікобактеріальних препаратів I та II ряду, а саме: ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину, амікацину, канаміцину, капреоміцину й етіонаміду/

протіонаміду (табл.). Знання взаємозв'язків між ЛС штамми *M. tuberculosis* та їхньою вірулентністю/трансмисивністю, розуміння механізмів формування ЛС у *M. tuberculosis* дасть змогу розробляти нові, досконаліші прискорені методи молекулярно-генетичної діагностики ТБ і глибше розуміти специфіку створення нових препаратів.

Для вирішення проблеми МЛС-ТБ та ШЛС-ТБ потрібні вливання величезних коштів і масштабний розвиток кадрових ресурсів із метою профілактики та протидії страшним сценаріям поширення ЛС *M. tuberculosis*. Величезне значення мають такі пріоритетні дії, як прискорене виявлення ЛС *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів, використання відповідних схем лікування і розроблення нових препаратів. Останні досягнення в галузі секвенування ДНК із високою пропускну здатністю дадуть змогу

Таблиця. Механізми розвитку медикаментозної стійкості *M. tuberculosis*

Препарат (рік відкриття)	Мінімальна інгібувальна концентрація, мкг/мл	Ген (-и), стійкості	Функція гена	Роль	Механізм дії	Частота мутацій, %
Ізоніазид (1952)	0,02-0,2	<i>katoG</i> <i>inhA</i>	Каталаза-пероксидаза Еноіл-АПБ-редуктаза	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування біосинтезу міколової кислоти й інші ефекти	50,0-95,0 8,0-43,0
Рифампіцин (1966)	0,05-1,0	<i>rpoB</i>	β-субодиниця РНК-полімераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу РНК	95,0
Піразинамід (1952)	16,0-50,0 (рН 5,5)	<i>pncA</i>	Нікотинамідаза/ піразинамідаза	Перетворення проМФ	Гасіння оболонкової енергії	72,0-97,0
Етамбутол (1961)	1,0-5,0	<i>embB</i>	Арабінозилтрансфераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу арабіногалактану	47,0-65,0
Стрептоміцин (1944)	2,0-8,0	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	S12 рибосомний білок 16S рРНК рРНК-метилтрансфераза (G527 у 530-й петлі)	Таргетна терапія Таргетна терапія Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	52,0-59,0 8,0-21,0 ?
Амікацин/канаміцин (1957)	2,0-4,0	<i>rrs</i>	16S рРНК	Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	76,0
Капреоміцин (1960)		<i>tlyA</i>	2'-О-метилтрансфераза			
Хінолони (1963)	0,5-2,5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	Субодиниця А ДНК-гірази Субодиниця В ДНК-гірази	Таргетна терапія	Гальмування ДНК-гірази	75,0-94,0
Етіонамід (1956)	2,5-10,0	<i>etaA/ethA</i> <i>inhA</i>	Флавінмонооксигеназа	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування синтезу міколової кислоти	37,0-56,0
Парааміносаліцилова кислота (1946)	1,0-8,0	<i>thyA</i>	Тимідилатсинтаза	Активація препарату?	Гальмування метаболізму фолієвої кислоти й заліза?	36,0

Примітки: АПБ – білок, що переносить ацилову групу; проМФ – промедикаментозна форма.

визначати послідовність повного геному унікальних ЛС штамів *M. tuberculosis* із помітно більшою швидкістю та при значно менших витратах, що полегшить пошук нових і ще невідомих механізмів розвитку ЛС *M. tuberculosis* і, зрештою, забезпечить підвищення ефективності її виявлення. Глибше розуміння механізмів формування ЛС у *M. tuberculosis* сприятливо позначиться на темпах розроблення нових

стратегій боротьби з ЛС ТБ. Адекватний моніторинг ЛС, особливо МЛС/ШЛС у вперше виявлених хворих, та її передачі, характеристика ЛС штамів на молекулярно-генетичному рівні й аналіз імунного статусу пацієнтів і генетичної сприйнятливості також потрібні для вирішення проблеми репродуктивної здатності, вірулентності та трансмісивності ЛС штамів *M. tuberculosis*.