

© О. В. Філатова

УДК 616. 24-002. 5-085. 281. 9:575

**О. В. Філатова****ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ СТІЙКОСТІ  
ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ****(Огляд літератури)****ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава**

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії з дитячою хірургією «Вивчити ефективність організації лікування хворих на туберкульоз легень і вдосконалити заходи щодо її поліпшення», № держ. реєстрації 0108U000216.

Зростання захворюваності на туберкульоз в останнє десятиліття – одна з найбільших проблем в історії людства. По прогнозах ВООЗ, до 2000 року кількість вперше виявлених випадків захворювання на туберкульоз може скласти 90 млн, і, якщо заходи щодо боротьби з цією інфекцією не стануть ефективнішими, можна чекати летального наслідку від неї приблизно 30 млн чоловік. Іншою стороною проблеми туберкульозу є розвиток у її збудника – *Mycobacterium tuberculosis* і інших мікобактерій туберкульозного комплексу лікарської стійкості. В останні роки виявлення у хворих на туберкульоз мікобактерій, стійких до одного, двох або декількох протитуберкульозних препаратів, постійно наростає. Аналіз даних літератури свідчить про поширення лікарськостійких штамів збудника туберкульозу майже у всьому світі. На думку американських дослідників [1, 2], в США було вже декілька епідемій туберкульозу, викликаних багатостійкими штамми *M. tuberculosis*. Результати багаточисельних досліджень, присвячених стійкості *M. tuberculosis* до лікарських препаратів, свідчать про те, що знаходяться в її основі молекулярні механізми принципово не відрізняються від вже відомих для більшості інших бактерій [3-5].

Розвиток стійкості в *M. tuberculosis* до ряду протитуберкульозних препаратів показує, що рівень стійкості бактеріальної культури знаходиться залежно від концентрації використованого для лікування препарату. При підвищенні останнього підвищується рівень стійкості бактерійної культури. Схожа картина спостерігається при монотерапії інфекції з послідовною зміною препаратів при неефективному лікуванні. В результаті можна відібрати штам мікроба, в якого послідовно розвинулася стійкість до декількох препаратів. Це пояснює виникнення стійких до одного препарату і багато стійких штамів в клінічній практиці [6, 7]. Швидкість розвитку стійкості корелює з частотою виникнення в бактерійній хромосомі мутацій, що обумовлюють стійкість до того або іншого лікарського засобу. У кінцевому ж висновку поява лікарськостійких штамів *M. tuberculosis* визначається

ефективністю селекції мутантів бактерій, що володіють певним рівнем стійкості до того або іншого антимікробного препарату. Частота появи мутантів з лікарською стійкістю різна і вагається від 10<sup>-6</sup> для рифампіцину та ізоніазиду, 10<sup>-8</sup> для стрептоміцину і до 10<sup>-9</sup> – для препаратів групи фторхінолонів. Виявлено достатнє число генів, здатних виробляти білкові продукти, відповідальні за проникнення мікробу всередину кліток господаря і його внутріклітинне існування. Одна з примітних меж генома мікобактерій туберкульозу – наявність генів, багато разів дублюючих ключові ферментні системи. З позицій генетики і епідеміології лікарської резистентності має бути відмічена наступна важлива обставина: в кодї *M. tuberculosis*, на відміну від більшості інших бактеріальних патогенів, в геномі є лише по одній копії генів рибосомальної 16S РНК і 23S РНК. Звідси одна мутація у відповідному гені вже веде до домінування резистентності (резистентного фенотипу): всі рибосоми будуть стійкі до таких інгібіторів білкового синтезу, як, наприклад, стрептоміцин. Множинність копій рибосомальних генів в інших мікроорганізмів вимагає для виникнення резистентного фенотипу мутації в кожній копії, оскільки при чергуванні резистентних і чутливих рибосом білковий синтез в присутності його інгібітору припиниться, не дивлячись на те, що частина рибосом резистентна. Тобто мутаційні зміни в геномі мікобактерій приводитимуть до резистентності частіше, ніж у більшості інших патогенів. [8, 9].

Геном кільцевої хромосоми *M. tuberculosis* H37RV (стандартний штам) має розмір 4,4 мегабази і містить приблизно 4000 послідовностей, що кодуєть білки. За допомогою баз даних встановлені функції близько 70 % генів. Увага дослідників зараз зосереджена на останніх 30 % генів мікобактерій, що не мають аналогів в інших бактеріях. Виявлені деякі характерні особливості організації генома коду *M. tuberculosis* і близьких видів [13]. Таким чином, однокопійність генів, що кодуєть апарат білкового синтезу, веде до повільнішого зростання мікобактерій, та до швидкого виникненню у них резистентності. Крім того відомо, що у грампозитивних бактерій шляхом трансдукції переносяться і плазмідні, перш за все визначальні МЛС. Проте подібні мутації можуть зустрічатися і в природних, диких штамів мікобактерій ще до контакту МБТ з протитуберкульозними

препаратами. Вважається, що природні штами МБТ рівномірно розподілені по всіх країнах світу. Вірогідність виникнення спонтанних мутацій в природних штамів МБТ, що спричиняють за собою розвиток лікарської стійкості, дуже низька і складає 10-6 для ізоніазиду і стрептоміцину, 10-8 для рифампіцину і 10-4 для етамбутолу. Вірогідність розвитку лікарської стійкості до ізоніазиду і рифампіцину одночасно складає (2,56-10)<sup>-15</sup> [35]. Лікарська стійкість розвивається в результаті однієї або декількох спонтанних мутацій в незалежних генах МБТ, які, як правило, відбуваються під впливом неадекватної терапії і монотерапії [18, 26, 32, 33]. При лікуванні туберкульозного вогнища одним препаратом знищуються МБТ, чутливі до даного препарату. В той же час деякі резистентні МБТ продовжують ділитися і накопичуватися. Через декілька тижнів подібного лікування резистентні МБТ викличуть клінічну картину лікарської стійкості туберкульозу. При зміні препарату стається селекція бацил, стійких як до першого, так і до другого препарату [24, 26].

Вірогідність виникнення і відбору стійких штамів у великих популяціях мікобактерій досить висока. У кавернах легень діаметром 2,5 см виявляють близько 108 бактерій збудника туберкульозу, отже, в такій каверні може міститися приблизно 102 кліток, стійких до ізоніазиду. При селективному тиску ізоніазиду (при лікуванні) стійкі до цього препарату мікобактерії мають можливість безперешкодно розмножуватися [32]. **Стійкість до ізоніазиду.** *M. tuberculosis* і *M. bovis* високочутливі до ізоніазиду. Препарат надає значний ефект на клітки цих мікроорганізмів в концентрації 0,02 мкг/мл. Існує інформація в області генетики, та біохімії, про багатоступінчастість процесу активації ізоніазиду, перетворення його в активне похідне, здатне інгібувати синтез міколової кислоти. Клітини *M. tuberculosis* поглинають ізоніазид, де відбувається його окислення за допомогою каталази-пероксидази і перетворюється на активний проміжний продукт, який надає згубну дію на клітину. Довгий час відсутність каталазоної активності розглядалася лише як маркер стійкості до ізоніазиду [10, 11]. Встановлено, що ця кореляція є результатом мутації в гені *katG*, що кодує синтез каталази-пероксидази [12, 13]. Це явище спостерігається приблизно в 50 % клінічних штамів (див. таблиці. 1). У присутності інтактної каталази-пероксидази генерується активний агент, який пригнічує роботу ферменту, що бере участь в синтезі міколової кислоти, – енол-кислої фосфатредуктази, що кодується геном *inhA* [14, 15]. Більшість мутацій призводять до активації експресії гена *inhA*, отже, до підвищення вмісту енол-кислої фосфатредуктази, яка пригнічує дію ізоніазиду, що інгібує, беручи участь в процесі детоксикації його активного проміжного продукту [14, 16, 17, 18]. Після ідентифікації генів *katG* і *inhA* стало відомо, що 10-20 % ізолятів, стійких до ізоніазиду, не мають мутацій ні в одному з цих генів. В процесі пошуку додаткових генів був виявлений ген *ahpC*, який кодує алкил-гідропероксид-редуктазу. Цей фермент також бере участь в детоксикації активного

проміжного продукту ізоніазиду [11]. У багатьох бактерій ген *ahpC* контролюється геном *oxyR*, який регулює відповідь на окислювальний шок. Ген *oxyR* в клітках *M. tuberculosis* і *M. bovis* функціонально не активний, а в мікобактеріях інших видів його функція не порушена [19, 20]. У зв'язку з порушенням роботи генів *oxyR* і *ahpC* в клітках *M. tuberculosis* не відбувається детоксикації проміжного продукту ізоніазиду, що, у свою чергу, робить мікобактерії цього вигляду чутливішими до препарату. Це може бути основою для вивчення виборчої чутливості різних видів *Mycobacterium tuberculosis* комплексу до ізоніазиду на молекулярному рівні [19]. Розшифрований молекулярний механізм розвитку лікарської стійкості ізоніазиду. З'ясовано, що дія ізоніазиду опосередкована гемовмістким ферментом – каталазою-пероксидазою, ген *katG* відповідає за функціонування даного ферменту. Відомо, що токсичність ізоніазиду по відношенню до МБТ обумовлена реакцією перекисного окислення ліпідів, каталізатором якого є каталаза-пероксидаза. Фермент здійснює елімінацію перексиду водню, який накопичується в клітині під час окиснювальних процесів, пов'язаних з диханням. Даний механізм розвитку лікарської стійкості був доведений зниженням вмісту ферменту каталази-пероксидази і змінами в структурі гена *katG* в штамів МБТ, стійких до ізоніазиду [11, 22, 33].

**Стійкість до рифампіцину.** Рифампіцин є препаратом широкого антибактеріального спектру дії, який бере участь в синтезі мРНК, зв'язуючись з РНК-полімеразою. Бактерії *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, набувають стійкості до рифампіцину в результаті утворення мутацій в певній області β-суб'єдиниці РНК-полімерази (ген *groV*) [8, 21, 22]. Мікобактерії не є виключенням. Такі мутації виявлені більш ніж у 97 % клінічних ізолятів *M. tuberculosis* (кодони від 507 до 533) [22], в стійких до рифампіцину ізолятів *M. leprae* [23, 24] та *M. avium* [25]. Мутації в гені *groV*, що приводять до заміни амінокислот в певних позиціях: A->T/233 (His->Leu), C->G/232 (His->asp), A->T/203 (Asp->val), C->T/248 (Ser->Leu), виявлені у 13 % рифампіциностійких ізолятів. Вони забезпечують високий рівень стійкості до рифампіцину, але низький – до рифабутіну (МПК 0,25-0,5 мкг/мл) [26]. Ці МПК знаходяться в діапазоні концентрацій, що виявляються в сироватці крові, але які що нижче досягаються в уражених тканинах [27]. При виділенні у хворих Rifr штамів *M. tuberculosis* з мутаціями в гені *groV*, для лікування можна досить успішно використовувати рифабутін. Е. А. Панферцевим та ін. [21, 28] при вивченні молекулярних механізмів стійкості до рифампіцину виділених на території Російської Федерації клінічних штамів *M. tuberculosis* виявлений в області 400 п. о., визначеною раніше Telenti і ін. [22], ряд додаткових мутацій, що детермінують високий рівень стійкості (МПК 70 мкг/мл). Більшості бактерій набуває стійкість до препарату на основі єдиної стратегії – мутації гена Р-субодиниці РНК-полімерази (близько 97 % клінічних ізоляторів мікобактерій). Не всі мікобактерії однаково стійкі до рифампіцину. Мутації по кодонах 515, 521 і не 533

здатні запобігти загибелі мікобактерій. Із стійких змін гена найчастіше (у 70 % випадків) зустрічається заміна серину на лейцин в положенні 531 [38]. Лікарська стійкість до одного рифампіцину зустрічається рідко. Найчастіше стійкість до рифампіцину асоціюється з лікарською стійкістю до ізоніазиду, що робить рифампіцин маркером MDR. Рифампіцин, володіючи ліпофільними властивостями, легко проникає через гідрофобну клітинну стінку і зв'язується із залежною для ДНК РНК-полімеразою, блокуючи процес транскрипції і гальмуючи життєдіяльність МБТ [32].

**Стійкість до стрептоміцину.** Найбільш поширений механізм стійкості до аміноглікозидів у бактерій – інактивация антибіотиків за допомогою аміноглікозидомодифікуючих ферментів, які кодується генами, що передаються у складі плазмід або транспозонів [29]. Але факт екзогенного придбання детермінант стійкості клітинами *M. tuberculosis* не встановлений. Формування стійкості до стрептоміцину мікобактеріями йде за рахунок мутацій в генах, відповідальних за структури, які є мішенями стрептоміцину в рибосомах. Основною ділянкою мутацій є нуклеотидна послідовність гена *rpsL*, що кодує білок малої рибосомної субодиниці S12 (кодон 43 або рідше 88) [30]. Петлі молекули 16S рибосомної РНК, які взаємодіють з білком S12, утворюють сайти вторинних мутацій (нуклеотиди 491, 513, 516 або 903). Мутації в названих структурах визначені в 50 і 20 % клінічних стрептоміциностійких ізолятів, відповідно. Ще один механізм, відповідальний за природу однієї третини стійких клінічних штамів *M. tuberculosis* що виділяються, залишається невиясненим [31]. Раніше всього фтизіатри зіткнулися із стійкістю МБТ до стрептоміцину, проте лише останніми роками вдалося розшифрувати природу цього явища. Стрептоміцин – аміноглікозид широкого спектру дії. Молекулярні основи лікарської стійкості до стрептоміцину були ретельно вивчені на прикладі багатьох бактерій. Відомо, що резистентність виникає в результаті мутацій в генах, що кодують будову субодиниць рибосом. Стрептоміцин порушує синтез білка в клітині МБТ за рахунок зв'язку з 16S-компонентом рибосомальної РНК, тим самим викликаючи порушення читання генетичних кодів і пригнічення процесу трансляції. Місценс-мутації в *rpsL*-гені T, який кодує рибосомальний білок S12, – домінуючий механізм розвитку лікарської стійкості до стрептоміцину. Менш значимою мішенню є ген *RRS*, кодуєчий 16S-компонент рибосомальної РНК [11, 27]. Слід зазначити, що у зв'язку з легкістю придбання мікобактеріями стійкості до стрептоміцину на рибосомному рівні для них такий відомий механізм резистентності до аміноглікозидів, як ферментативна інактивация, суттєвого значення не має (в усякому разі для M-коду *M. tuberculosis*) [20]. Стрептоміцин відноситься до інгібіторів трансляції, пригнічує білковий синтез на рибосомальному рівні. Його мішенню являється 30S рибосомальна субодиниця.

**Стійкість до етамбутолу.** Антимікробна активність етамбутолу залежить від вигляду мікобактерій. Тому можна було б передбачити, що мішенню для

цього препарату повинна служити унікальна мікобактеріальна структура. Біохімічні дані свідчать про виборче подавлення цим препаратом біосинтезу арабіногалактану і ліпоарабіноманану – основних структурних компонентів клітинної стінки мікобактерій [32]. Підвищений рівень експресії цієї області приводить до формування стійкості в етамбутолу. Попередні результати дозволяють передбачити, що гени *emb* кодуєть деякі з ферментів, які необхідні для синтезу арабіну клітинної стінки [33]. Вже початі дослідження за визначенням точного розташування мутацій, що забезпечують стійкість до препарату. Приступили також до вивчення механізмів взаємодії етамбутолу з білками, кодованими генами *emb* [5]. Був описаний метаболічний шлях пригнічення конверсії глюкози в моносахариди, використовуваний при синтезі полісахаридів клітинної стінки: арабіногалактану, арабіноманану і пептидоглікану [34]. У 60 % штамів МБТ, резистентних до етамбутолу, спостерігається зміна в амінокислотному складі в положенні 306 гена *embB*, який кодує фермент арабінозилтрансферазу [35]. У МБТ був також ідентифікований ген *embCAB*, що відповідає за розвиток лікарської стійкості до етамбутолу [36].

**Стійкість до піразинаміду.** Про механізми дії піразинаміду відомо дуже мало. Чутливі до цього препарату штами *M. tuberculosis* продукують фермент піразинамідазу, яка розщеплює піразинамід до піразинової кислоти, активною частиною препарату. Присутність цього ферменту в чутливих до піразинаміду мікроорганізмах (не дивлячись на те, що він реєструється, хоча і в дуже низьких концентраціях, у більшості штамів *M. tuberculosis* і *M. bovis* з природною стійкістю до піразинаміду) вказує на наявність у мікобактеріях метаболічних шляхів за участю нікотінамідаденін дінуклеотиду, що служить потенційною мішенню для піразинаміду. Можливо, те, що перетворення піразинаміду під дією піразинамідази в піразинову кислоту є найпростішим поясненням механізму дії цього препарату, бо між втратою піразинамідазної активності і стійкістю до піразинаміду не існує чіткої кореляції [37]. Нетуберкульозні мікобактерії стійкі до піразинаміду, не дивлячись на їх піразинамідазну активність. Scorpio і Zhang [38] описали мутації в гені мікобактерій, який кодує піразинамідазу. Цей факт став переломним моментом в розумінні природи стійкості *M. tuberculosis* до піразинаміду.

**Стійкість до фторхінолонів.** Епідемії туберкульозу, викликані штамми з множинною лікарською стійкістю, змусили звернути особливу увагу на фторхінолони як протитуберкульозні препарати другого покоління. Вживання їх для лікування хворих на туберкульоз, обумовленим множинностійкими штамми, привело до появи штамів *M. tuberculosis*, стійких і до цих препаратів. За період з січня 1991 р. по листопад 1993 р., в Нью-Йорку було зареєстровано 22 пацієнти, інфікованих цими штамми, що склало 2 % всіх зареєстрованих в місті випадків туберкульозу, викликаного множинностійкими штамми [39]. Негативними залишаються повідомлення, отримані з Мадриду: в 16 (33 %) з 48 пацієнтів

хворих на туберкульоз, обумовленим множинностікими штамми, були ізольовані *M. tuberculosis* із стійкістю до фторхинолонів [5, 40]. В основі стійкості до препаратів групи фторхинолонів на молекулярному рівні лежить складний багатоступінчастий процес. Дослідження на *E. coli*, *Staphylococcus aureus* та інших бактеріях показали, що у формуванні стійкості до фторхинолонів беруть участь: а) ДНК-гіраза (топоізомераза IV) і б) білки клітинної мембрани, що в свою чергу беруть участь в регуляції внутрішньоклітинної концентрації антибіотика шляхом впливу на процес вступу і виведення препарату з клітки [6]. Послідовне виникнення мутацій в деяких з цих генів є необхідною умовою для забезпечення високого рівня стійкості. Досвід, накопичений при вивченні утворення мутацій стійкості до фторхинолонів, свідчить про ідентичність схеми формування стійкості до них в *M. tuberculosis* і інших мікроорганізмів. Останні дослідження показали, що в механізмі виведення фторхинолонів з клітин мікобактерій бере участь ген *lfrA* [17]. Мутації в цьому гені забезпечують низький рівень стійкості до препаратів групи фторхинолонів.

**Стійкість до інших лікарських препаратів.** Канаміцин і капреоміцин, подібно до стрептоміцину, є інгібіторами синтезу білків. Не дивлячись на те, що молекулярна основа стійкості до цих препаратів невідома, цілком можливо, що на формування стійкості впливає зміна рибосомних структур, оскільки в мікобактерій часто наголошується перехресна стійкість до препаратів групи аміноглікозидів.

Для **ПАСК** передбачають два механізми дії: втручання в синтез фолієвої кислоти і інгібування процесу поглинання заліза [39].

**Етіонамід**, схожий по своїй структурі з ізоніазідом, впливає на біосинтез міколової кислоти. Мутації в гені *inhA* можуть забезпечувати перехресну стійкість до етіонаміду. Інші гени також можуть брати участь у формуванні стійкості до цього препарату [12]. Проте мутації в гені *katG* не мають відношення до цього процесу. Отже, поява лікарськостійких

штамів *M. tuberculosis* може істотно ускладнити заходи щодо боротьби з туберкульозом. На думку більшості дослідників, основна причина розвитку стійкості до антимікробних препаратів в *M. tuberculosis* – неадекватно антибіотико- і хіміотерапія, хворих на туберкульоз: не заснований на попередньому визначенні спектру чутливості ізолятів вибір протитуберкульозних препаратів, використання лише одного або двох ліків, недотримання режиму вживання, недисциплінованість пацієнтів. [13].

**Висновок.** Слід зазначити, що самі по собі антибактеріальні засоби не індукують мутації, вони лише порушують баланс на користь спонтанних мутантів, які з'явилися. Представлені в огляді дані свідчать про те, що за останні декілька років в розумінні природи стійкості *M. tuberculosis* до лікарських препаратів досягнутий певний прогрес. В даний час є інформація про 11 генів, що беруть участь у формуванні стійкості до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етамбутолу, піразинаміду, антибіотикам групи фторхинолонів і циклосерину. Відомості про зміни в нуклеотидних послідовностях в генах мутантів послужили основою для розробки генетичних тестів з метою ідентифікації лікарськостійких штамів збудника туберкульозу. В цілому вивчення молекулярних механізмів стійкості до антибіотиків і хіміопрепаратів дає безцінну інформацію про унікальні структури *M. tuberculosis*, розшифровка яких в найближчому майбутньому допоможе при створенні нових ефективних протитуберкульозних засобів. Призначення стандартної комбінації хіміопрепаратів першого ряду в разі первинної МЛС призводить до посилення і широкого розповсюдження резистентності. Виходом з цієї ситуації є рання діагностика чутливості до протитуберкульозних препаратів мікобактерій, що виділяються хворими на туберкульоз.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується дослідження літературних джерел, що містять дані про генетичну мутацію мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів першого та другого рядів.

### Список літератури

1. Болдырева М. Н. HLA II класса и репродукция / М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 219-224.
2. Генетический анализ факторов, детерминирующих восприимчивость к туберкулезу / А. С. Апт, Б. В. Никоненко, А. М. Мороз [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1982. – № 12. – С. 83-85.
3. Генетический полиморфизм клинических штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих на территории Новосибирской области / А. В. Макеева, С. Ф. Орешкова, А. Г. Попова [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 1. – С. 20-23.
4. Гены *Weg* и *Tbc-1*, взаимосвязь / Б. В. Никоненко, А. С. Апт, М. Б. Межлумова [и др.] // Генетика. – 1990. – Т. 26, № 12. – С. 2254-2257.
5. Ерохин В. В. Современные представления о туберкулезном воспалении / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2003. – № 1. – С. 128-132.
6. Исакова Ж. Т. Биологические микрочипы в экспрессидентификации штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью у больных туберкулезом в Республике Кыргызстан / Ж. Т. Исакова, З. К. Гончарова, А. А. Алдашев // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 64-66.
7. Корреляция между уровнем экспрессии специфических генов *Rv3286c*, *Rv2626c*, *Rv2031c*, *Rv3133c* и уровнем толерантности *Mycobacterium bovis* БЦЖ к рифампицину и метронидазолу в различных физиологических состояниях / Т. А. Обзорова, М. И. Артемьев, П. М. Барановский [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 2. – С. 34-36.
8. Лиманский А. И. Компьютерный анализ инвертированных повторов в геноме микобактерий туберкулеза / А. И. Лиманский, О. Ю. Лиманская, Ю. Л. Волянский // Журнал микробиологии. – 2004. – № 5. – С. 48-52.



## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

9. Ляшенко А. А. Клинико-рентгенологическая картина туберкулеза легких, вызванного штаммами *M. tuberculosis* семейства Beijing, у больных г. Харькова / А. А. Ляшенко // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2007. – № 3. – С. 74–77.
10. Определение причин распространения MDK-штаммов на основе анализа рифампицин-и/или изониазид-устойчивых изолятов *M. tuberculosis* / А. Ю. Сивков, А. Н. Болдырев, М. Ш. Азаев [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2006. – № 2. – С. 20–25.
11. Петренко В. І. Аналіз повного геному *M. tuberculosis* / В. І. Петренко, О. Є. Богоулев, В. В. Медведєв // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 64–67.
12. Польова С. П. Поліморфізм гена HLA-DRB1 у вагітних із залізодефіцитною анемією, хворих на туберкульоз / С. П. Польова, Ю. І. Бажора // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 5. – С. 88–89.
13. Поспелов А. Л. Влияние некоторых локусов гена NRAMP1 и IFN- $\gamma$  у детей и подростков на предрасположенность к туберкулезу / А. Л. Поспелов // Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей: науч. – практ. конф. молодых ученых, посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом. – М., 2010. – С. 107–110.
14. Abebe F. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacilli № 1 (17) 2011 Calmette-Guerin (RCG) vaccines: is there a link? / F. Abebe, G. BJune // Clin. exp. immunol. – 2006. – Vol. 145, N 3. – P. 389–397.
15. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes / B. Lopez, D. Aguilar, H. Orozco [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 133, № 1. – P. 30–37.
16. A novel lipase belonging to the hormone-sensitive lipase family induced under starvation to utilize stored triacyl-glycerol in *Mycobacterium tuberculosis* / J. Daniel, C. Deb, V. S. Dubey [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 3866–3875.
17. Arnvig K. Identification of small RN As in *Mycobacterium tuberculosis* // K. Arnvig, D. Yong // Mol. Microbiol. – 2009. – Vol. 73. – P. 397–408.
18. Association of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype with tuberculosis relapse in Singapore / Y. Sun, A. S. Lee, S. Y. Wong, N. I. Paton // Epidemiol. Infect. – 2006. – Vol. 134, № 2. – P. 329–332.
19. Association between *Mycobacterium tuberculosis* Beijing / W Lineage Strain Infection and Extra/thoracic Tuberculosis: Insights from Epidemiologic and Clinical Characterization of the Three Principal Genetic Groups of *M. tuberculosis* Clinical Isolates / Y. Kong, M. D. Cave, L. Zhang [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 409–414.
20. Beijing family *Mycobacterium tuberculosis* strains differ in their intracellular growth in Thp-1 macrophages / S. Theus, K. Eisenach, N. Fomukong [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, № 10. – P. 1087–1093.
21. Boshoff H. I. Tuberculosis – metabolism and respiration in the absence of growth / H. I. Boshoff, C. E. Barry // Nat. Rev. Microbiol. – 2005. – № 3. – P. 70–80.
22. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. T. Cole, R. Brosch, J. Parkhill [et al.] // Nature. – 1998. – № 393 (6685). – P. 537–544.
23. Definition of the Beijing / W Lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers / K. Kremer, J. R. Glynn, T. Lilleback [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, № 9. – P. 4040–4049.
24. Gene expression diversity among *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates / Q. Gao, K. E. Kripke, A. J. Saldanha [et al.] // Microbiology. – 2005. – Vol. 151 (pt. 1). – P. 5–14.
25. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU – VNTR genotyping / S. Y. Kovalev, E. Y. Kamaev, M. A. Kravchenko [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 7. – P. 746–752.
26. Hermans P. N. M. Characterization of Major Polymorphic Tandem Repeat in *Mycobacterium tuberculosis* and its potential use in the epidemiology of *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium gordonae* / P. N. M. Hermans, D. van Soolingen, J. D. A. van Emden // Bacteriol. – 1992. – Vol. 172, № 12. – P. 4157.
27. Mailik A. N. Effects of genetic variability of *Mycobacterium tuberculosis* strains on the presentation of disease / A. N. Mailik, P. Godfrey-Faussett // Lancet Infect. Dis. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 174–183.
28. Molecular cloning of highly repeated DNA element from *Mycobacterium tuberculosis* and its use as an epidemiological tool / B. C. Ross, K. Raios, K. Jackson [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – № 30. – P. 942–946.
29. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and risk for treatment failure and relapse, Vietnam / N. T. Lan, H. T. Lien, Ie B. Tung [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – № 12. – P. 1633–1635.
30. Nicol M. P. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* / M. P. Nicol, R. J. Wilkinson // Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 102, № 10. – P. 955–965.
31. Oligonucleotide (GTG) as a marker for *Mycobacterium tuberculosis* strain identification / L. J. F. Wild, C. Werely, N. Beyers [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – № 32. – P. 1318–1321.
32. Polymerase chain reaction – based sequence – specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA classes II antigens in pulmonary tuberculosis: relevance to chemotherapy and disease severity / R. Rajalingan, N. K. Mehra, R. C. Jsin [et al.] // J. infect. Dis. – 1996. – № 173. – P. 6669–6676.
33. Prevalence of Beijing genotype in Latvian multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates / T. Tracevska, I. Jansone, V. Baumanis [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – Vol. 7, № 11. – P. 1097–1110.
34. Rindi L. Variation of the gene expression of *Mycobacterium tuberculosis* ppe44 gene among clinical isolates / L. Rindi, I. Peroni, N. Lari [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 51, № 2. – P. 381–387.
35. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35, № 4. – P. 407–414.
36. Strain differences in the response to infection with small dispersed doses *Mycobacterium bovis* (BCV) among inbred mice / A. Forget, E. Skamene, P. Gros [et al.] // Infect. and Immunity. – 1981. – № 32. – P. 42–47.
37. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology / Van J. D. A. Embden, M. D. Cave, J. T. Crawford [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1993. – № 31. – P. 406–409.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

---

---

38. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerids and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated / M. B. Reed, S. Gagneux, K. Deriemer [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189, № 7. – P. 2583–2589.
39. Tuberculosis associated with *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and non-Beijing genotypes: a clinical and immunological comparison / Yong-Jiang Sun, T. K. Lim, Adrian Kheng Yeow Ong [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 105, № 6. – P. 1471–2334.
40. Wang Z. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics / Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder // *Nat. Rev. Genet.* – 2009. – Vol. 10. – P. 57–67.
41. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli / L. Tsenova, E. Ellison, R. Harbacheusky [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192. – P. 98–106.

**УДК** 616. 24-002. 5-085. 281. 9:575

### **ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕХАНІЗМІВ СТІЙКОСТІ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Філатова О. В.**

**Резюме.** На підставі літературних даних в статті наведені погляди на генетичну мутацію мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів першого та другого рядів.

**Ключові слова:** туберкульоз, генетика, мутація.

**УДК** 616. 24-002. 5-085. 281. 9:575

### **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

**Филатова Е. В.**

**Резюме.** На основании литературных данных в статье приведены взгляды на генетическую мутацию микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго рядов.

**Ключевые слова:** туберкулез, генетика, мутация.

**UDC** 616. 24-002. 5-085. 281. 9:575

### **The Genetic Characteristic of Molecular Mechanisms of Stability to Antituberculous Preparations**

**Filatova E. V.**

**Summary.** On the basis of literary data in article views of a genetic mutation of micobacteria of tuberculosis are brought to antituberculous preparations of the first and second ranks.

**Key words:** tuberculosis, genetics, mutation.

Стаття надійшла 29. 11. 2012 р.

Рецензент – проф. Ярешко А. Г.