

Мурашко А.А., Ларицкий Л.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Научный руководитель: ст. преп. Полякова Ю.С.

*Кафедра пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом повышения
квалификации и переподготовки*

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Туберкулез (ТБ) остается глобальной угрозой: в 2024 году зарегистрировано 10,7 млн новых случаев, в Беларуси – около 1200. Четверть населения мира инфицирована *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), но активная форма развивается лишь у 5–10% инфицированных. Стандартная химиотерапия (6–9 месяцев) эффективно уничтожает активно растущие бактерии, но не действует на персистеры – варианты Mtb с замедленным метаболизмом и временной устойчивостью к антибиотикам. Реактивация персистеров при ослаблении иммунитета – главная причина рецидивов. Отсутствие понимания молекулярных механизмов персистенции препятствует созданию препаратов против латентных форм.

Цель работы – обобщить данные о механизмах персистенции Mtb, оценить экспериментальные модели и определить перспективные диагностические, вакцинальные и терапевтические стратегии. Нами выполнен систематический анализ литературы, структурирована информация о моделях и адаптивных механизмах, проведен отбор перспективных молекулярных мишеней.

Для изучения латентной инфекции используют модели *in vitro* (голодание, гипоксия по Уэйну, лекарственные персистеры, липидная среда) и *ex vivo/in vivo* (гранулема на коллагене, лизосомальный стресс LivE). Сравнительный анализ выявил «core» набор генов (Rv0251c), общий для нескольких моделей, что подтверждает их ключевую роль в адаптации к стрессу.

Выживание Mtb в стрессовых условиях обеспечивается сетью механизмов: метаболическая перестройка (глиоксилатный шунт Icl, катаболизм холестерина, накопление липидов Tgs1); регуляторные системы (DosRST, WhiB3, MprAB); транскрипционная адаптация (сигма-факторы SigE, SigH); системы токсин-антитоксин; ремоделирование клеточной стенки; протеасома и фосфатная система.

Понимание этих механизмов открывает новые возможности. В диагностике: антигены латентной фазы (Rv2628, Rv1737) для дифференциации активного и латентного ТБ, биомаркеры активного (Alr, VfrA) и латентного (HspR, NarG) ТБ. В вакцинации: включение белков персистенции (HspX) в субъединичные вакцины-бустеры (H56, M72) и живые аттенуированные вакцины (VPM1002). В терапии: ингибиторы ключевых мишеней – изоцитратлиазы (Icl), системы DosRST (артемизинин), менахинового пути (MenG), аланиндегидрогеназы (Ald). Практические идеи: внедрение тест-систем на основе Rv2628 и Rv1737 для выявления лиц с высоким риском реактивации; комбинированные схемы (стандартные препараты + ингибиторы персистенции) для сокращения курса терапии до 2–4 месяцев; субъединичные вакцины-бустеры с HspX для ревакцинации взрослых с латентной инфекцией; использование биомаркеров для мониторинга эффективности лечения.

Персистенция Mtb – активно регулируемый процесс, а не пассивное состояние. Персистеры, устойчивые к стандартной терапии, – главный резервуар для реактивации инфекции. Идентифицирован «core» набор генов (Rv0251c), указывающий на универсальные механизмы адаптации – потенциальные мишени для лекарств. Понимание этих механизмов уже позволяет разрабатывать биомаркеры и ингибиторы, которые в комбинации со стандартной терапией способны элиминировать персистеры, сократить сроки лечения и предотвратить рецидивы.