

Новые противотуберкулёзные лекарственные средства: актуальность разработки и применения

Сергейчик Дарья Владимировна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат медицинских наук, доцент Слизень Вероника Вячеславовна, Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Анализ проблемы борьбы с туберкулезом позволяет выявить актуальные особенности этой инфекции: распространённость в развивающихся странах, поддержание уровня заболеваемости за счет ВИЧ-инфицированных, нарастание доли мультирезистентного туберкулеза. Для снижения заболеваемости необходим повсеместный доступ к диагностике и адекватному лечению всех форм туберкулеза и дальнейшие исследования свойств микобактерий.

Цель исследования

Изучить профиль мутаций в генах *groV* и *gugA*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и фторхинолонам.

Материалы и методы

Исследованы 69 культур *M.tuberculosis*, устойчивых к офлоксацину. Мутации в *gugA* гене для выявления устойчивости к фторхинолонам определялись тест-системой для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и определения чувствительности к рифампицину ТУ ВУ 600052478.001-2011. Мутации в *groV* гене, дающие устойчивость к рифампицину, определялись тест-системой для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и определения чувствительности к фторхинолонам ТУ ВУ 600052478.002 – 2015. Проведен анализ литературы по проблеме разработки новых противотуберкулёзных лекарственных средств.

Результаты

У 63 изолятов МБТ проведена детекция мутаций в *groV* гене. Было установлено, что 49 (77,8±5,1%) изолятов имели мутацию в 531 кодоне, из них у 42 (66,7±4,4%) выявили мутацию Ser531Leu, у 7 (11, 1±4,0%) другой тип мутации. Мутации в 526 кодоне нашли у 6 штаммов (9,5±3,7%), в 516 кодоне обнаружены у 19 (30,2±5,8%), при этом мутация Asp516Val выявлена у 10 изолятов (15,9±4,6%), у остальных другой тип мутаций, у части штаммов – двойную мутацию. У 6 (9,7±3,4%) мутации в кодонах 516-531 отсутствовали. Изучение мутаций у 65 изолятов в *gugA* гене показало их наличие у 53, из них у 15 штаммов выявляли мутацию Ala90Val в 90 кодоне, у 4 мутацию Ser91Pro в 91 кодоне. В 94 кодоне у 7 выявляли мутацию Asp94Ala, у 19 – мутацию Asp94Gly, у 8 – мутацию 94Tyr/His, мутация Asp94Asn у исследованных изолятов не выявлена. Большинство штаммов имели мутации в *katG* гене Ser315Thr.

Метод фенотипического скрининга и цельно-геномного секвенирования позволяет выявлять новые мишени для разработки противотуберкулёзных лекарственных средств, в связи с чем появились новые группы ПТЛС: 1) диарилхинолины, ингибирующие синтез АТФ; 2) бензотиазины и пиперазинсодержащие бензатиазиноны, ингибирующие фермент DprE1, участвующий в синтезе декапренилфосфоарабинозы, необходимой для синтеза арабинана, входящего в состав клеточной стенки микобактерий.

Выводы

В связи с селекцией резистентных клонов *M.tuberculosis* и поддержанием эпидемического процесса за счет них, появление новых ПТЛС создает предпосылки для снижения заболеваемости туберкулезом.