

ISSN 2224-5227

2015 • 4

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.

PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz>, reports-science.kz

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015 г.

E d i t o r i n c h i e f

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> reports-science.kz

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

UDC 615.616 - 03

ANTI-TUBERCULOSIS (TB) DRUGS AND DRUG RESISTANCE (REVIEW)

A.I. Ilin, B.F. Kerimzhanova, R.A. Islamov

JSC "Scientific Center for Anti-Infectious Drugs", Almaty
kbf19@mail.ru

Key words: drug resistance, mycobacterium tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, structure and mechanism of action, mutation, drug discovery.

Abstract. According to the World Health Organization (WHO) annually in the world 8-12 million of new cases are registered and 3 million people die from the infection. In the states of Central Asia there is the highest incidence of tuberculosis, Kazakhstan in third place with a number of 139 cases on 100000 people. One reason for the non-effectiveness of the treatment is increase resistance of pathogen (*Mycobacterium tuberculosis*) with multidrug-resistant tuberculosis, and extensively drug-resistant. In the article the problem of drug resistance in mycobacterium tuberculosis is discussed. Review material presented of antibiotics used against infectious disease - tuberculosis; it shows their structure, mechanism of action and reducing the therapeutic activity of reasons. The solution of the problem of antibiotic resistance is complicated by many different mutations in the genes responsible for the development of resistance to anti-TB drugs, as well as the existence of detours metabolism and adaptive variability of mycobacterium. The role of morphological changes leads to resistance of mycobacterium to certain drugs. The necessity of new drug discovery shows for treatment of infection.

УДК 615. 616 - 03

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.И. Ильин, Б.Ф. Керимжанова, Р.А. Исламов

АО «Научный центр противoinфекционных препаратов», г. Алматы

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, противотуберкулезные препараты, структура и механизм действия, мутации, разработка лекарств.

Аннотация. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно регистрируется 8-12 млн. новых случаев туберкулеза и до 3 млн. людей умирают от данной инфекции. В государствах Центральной Азии наблюдается самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом, Казахстан на третьем месте с числом 139 больных на 100 тыс. жителей. Одной из причин не эффективности проводимого лечения является возросший уровень распространения возбудителя инфекции (микобактерий туберкулеза) с множественной, а также широкой лекарственной устойчивостью. В работе обсуждается проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Представлен обзорный материал по антибактериальным препаратам, применяемых против инфекционной болезни – туберкулеза; показана их структура, механизм действия и причины снижения терапевтической активности. Усложняют решение проблемы антибиотикорезистентности множество различных мутаций в генах, ответственных за развитие устойчивости к противотуберкулезным препаратам, а также существование обходных путей метаболизма и адаптационной изменчивости микобактерий. Обсуждается роль морфологических изменений приводящих к устойчивости микобактерий к некоторым препаратам. Показана необходимость поиска новых антибактериальных средств в борьбе данной инфекцией.

Несмотря на развитие инновационных и передовых направлений исследований в области разработки новых лекарственных препаратов, а также научные открытия прошлого века, проблема инфекционных болезней остается актуальной во всех без исключения странах мира. Об этом свидетельствуют данные ВОЗ, которые показывают, что смертность больных от инфекционных болезней занимает второе место в мире (WHO, 2015). Важной составляющей этой проблемы является возникновение лекарственной устойчивости у возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам, что приводит к снижению или полной потере эффективности проводимой терапии и соответственно к необходимости поиска новых медикаментозных средств.

В условиях длительного селективного воздействия среды обитания происходит формирование штаммов микроорганизмов, уровень резистентности которых значительно превышает терапевтические концентрации препаратов. Таким образом, применение антимикробных препаратов неизбежно ведет к отбору и селекции резистентных микроорганизмов.

Используемые для лечения инфекционных болезней антимикробные химиопрепараты представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. Традиционно антимикробные препараты подразделяли на природные (собственно антибиотики, например, пенициллин), полусинтетические (продукты модификации природных молекул: амоксициллин, цефазолин, хинидин) и синтетические (сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое разделение потеряло актуальность. Сегодня разделение лекарственных средств на группы и классы имеет большое значение с точки зрения механизмов действия, спектра активности, фармакокинетических особенностей и т.д.

Разделение антимикробных препаратов на классы по преимущественной активности базируется на классификации возбудителей инфекционных болезней против которых они направлены: антибактериальные, противотуберкулезные, противовирусные, противогрибковые, противопаразитарные (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002). Термин «антибактериальный» или просто антибиотики применяемый для обозначения наиболее широко используемого класса антимикробных препаратов имеет более узкое значение. Вместе с тем спектр активности некоторых антибиотиков может включать и другие микроорганизмы кроме бактерий.

Всех антимикробных препаратов, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, объединяет ряд уникальных качеств. Во-первых, в отличие от большинства других лекарственных средств, мишень (рецептор) антимикробных препаратов находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма или паразита. Во-вторых, их активность не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). В-третьих, резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством, а также окружающей среды. Поэтому борьба с лекарственной устойчивостью в настоящее время приобрела глобальные масштабы (Bryan L., 1984; Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М., 2000; ВОЗ, 2010).

Проблема устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам, возникшая сразу с появлением химиотерапевтических средств, привлекла внимание ученых задолго до того, как она приобрела практическое значение. Феномен приспособляемости микроорганизмов к различным вредным факторам *in vitro* был отмечен ещё Эрлихом в 1907 году и им введен термин «лекарственная устойчивость». Отсюда «история химиотерапии является одновременно историей устойчивости микроорганизмов к лекарственным веществам» (Шнитцер Р., Грунберг Э., 1960). В этой истории одно из ведущих мест занимает лекарственная устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Вместе с тем формирование устойчивости к отдельным препаратам, которую наблюдали на заре «эры антибиотиков» сегодня переросла в формирование поли- и панрезистентности (WHO, 2011). Так, частота обнаружения пенициллин устойчивых стафилококков доходит до 90-98%, стрептомицин устойчивых – 60-70% и выше, резистентность шигелл к ампициллину достигает 90% и более, к тетрациклину и стрептомицину – 54% и т.д. Устойчивость к антибиотикам чаще возникает у бактерий, реже у спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазм, дрожжеподобных грибов.

Период проявления лекарственной резистентности зависит от вида бактерии и самого

противомикробного препарата. Например, устойчивость к пенициллину у бактерий *Staphylococcus spp* развилась почти одновременно с появлением препарата, в то время как устойчивость к нему у *Streptococcus pneumoniae* была выявлена спустя несколько десятилетий.

Достаточно быстро развилась устойчивость и у *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулез относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, который встречается во всех странах мира. В докладе ВОЗ о масштабах устойчивости к противомикробным препаратам, проходившем 29 апреля 2015г. в Женеве д-р Keiji Fukuda выразил обеспокоенность отметив, что «...это самая большая отдельно взятая проблема сегодня в области инфекционных болезней. Всевозможные микроорганизмы приобретают устойчивость к препаратам, используемым для лечения таких болезней, как инфекция кровотока, пневмония, туберкулез (ТБ), малярия и ВИЧ-инфекция. Особую обеспокоенность вызывает появление бактерий, которые все меньше поддаются лечению имеющимися антибиотиками. Это происходит во всем мире, это глобальная угроза».

Туберкулез инфекционное заболевание с поражением любых органов и тканей человеческого тела, однако чаще всего наблюдается легочная локализация. ВОЗ (WHO, 2014) разделила земной шар на шесть регионов с различными показателями заболеваемости: Африканский регион ВОЗ, Американский регион ВОЗ, Регион ВОЗ стран Восточного Средиземноморья, Европейский регион ВОЗ, Регион ВОЗ стран Юго-Восточной Азии, Регион ВОЗ стран Западной части Тихого океана. Туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя выявлен во всех странах, где ВОЗ ведет учет.

По данным ВОЗ, число больных туберкулезом в различных странах мира растет. Ежегодно регистрируется 8-12 млн. новых случаев туберкулеза, до 3млн. людей умирают от данной инфекции. Так в 2013 году было зафиксировано 9 млн. новых случаев туберкулеза и 1,5 млн.случаев смерти.

Частота распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью колеблется в широких пределах в разных странах: в США 3,5%, Франции – 0,5%, Англии и Уэльсе – 0,6%, Швейцарии – 1,7% , Италии – 2,5%, отмечается, что у приезжих из стран с высокой распространенностью туберкулеза она выше, чем у постоянных жителей (Коровкин В.С., Лаптев А.Н., 2006). Россия является страной с одним из высоких уровней распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза (Панин И.В., Добин В.Л., Оськин Д.Н., 2012). Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии. Проблема развития и распространения лекарственной устойчивости во фтизиатрии обостряется в связи с ограниченностью спектра эффективных антибактериальных препаратов и продолжительностью курса лечения (Ерохин В.В., 2008).

В государствах Центральной Азии наблюдается самый высокий уровень заболеваемости туберкулезом, а по числу новых случаев мультирезистентного туберкулеза центральноазиатские республики занимают лидирующие позиции в мире (WHO, 2015). По количеству больных туберкулезом на душу населения страны Центральной Азии доминируют в пятерке «лидеров» в регионе среди стран Европы и Центральной Азии (ЕЦА). Кыргызстан в данном списке на втором месте при уровне в 141 заболевшего на 100 тыс населения. Казахстан на третьем месте с числом 139 больных на 100 тыс жителей, а замыкает пятерку Таджикистан - 100 больных на 100 тыс населения. В среднем по ЕЦА заболеваемость составляет 39 случаев на 100 тыс человек. Из 133 только 34 государств, принявших участие в регионарном обследовании ВОЗ в период 2013 и 2014 годы имеют комплексный национальный план и стратегию решения проблемы устойчивости к антибиотикам и другим противомикробным препаратам.

В Казахстане Министерством Здравоохранения в 2002 году была разработана «Концепция лекарственной политики РК», утвержденная постановлением Правительства за № 584. Следует отметить также, что начиная с 1999 года республика стала одной из немногих стран, где обеспечение лекарствами больных туберкулезом осуществляется за счет бюджетных средств. В настоящий период в рамках Государственной программы «Саламаты Казахстан» реализуется Комплексный план по борьбе с туберкулезом на 2014-2020 годы, одобренный ЕвроВОЗом. Вместе с тем, несмотря на проводимую огромную работу, из числа стран Центральной Азии в Казахстане до 2010 года отмечался низкий успех при лечении данной инфекции. Так установлено незначительное снижение уровня заболеваемости от 165 заболевших на 100 тысяч населения до 147,4

человека и уровня смертности – от 12 человек на 100 тысяч населения до 8 человек. При этом лечения безуспешны у 16% больных от всего объема (Айтхожина Н.А. и др., 2008; Скиба Ю.А., 2010).

Росту заболеваемости туберкулезом также способствуют возросший уровень миграции населения, связанный с национальными конфликтами и войнами, высокий уровень его распространения в пенитенциарной системе, появление и распространение ВИЧ-инфекции.

Наибольшую опасность вызывает распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (MT) с множественной лекарственной устойчивостью. Различают следующие виды лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза:

1. Монорезистентность – лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату (ПТП) первого ряда.

2. Полирезистентность – это устойчивость к двум или более противотуберкулезным препаратам, исключая резистентность одновременно к изониазиду (гидрозида изоникотиновой кислоты, ГИНК) и рифампицину.

3. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – особая категория среди полирезистентных штаммов, где имеется устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от резистентности к другим препаратам (Multidrug resistance – MDR) (Zhang Y., Yew W.W., 2009).

4. Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) представляет собой форму МЛУ-ТБ с устойчивостью как минимум к рифампицину и изониазиду, плюс – к любому из фторхинолонов и к одному из инъекционных лекарственных средств второго ряда (канамицину, амикацину или капреомицину). Такие штаммы могут быть устойчивы даже к 9 препаратам.

Микобактерии туберкулеза проявляют резистентность, сегодня, по отношению ко всем ПТП.

В настоящее время микобактерии туберкулеза являются одним из самых изученных микроорганизмов, патогенных для человека. Несмотря на это, лекарственные препараты, предназначенные для лечения данной инфекции, в основном разработаны в середине и третьей четверти XX века – изониазид, пиперазид, этамбутол, рифампицин (Прозоров А.А., Даниленко В.Н., 2011; Презоров А.А., Зайчикова М.В., Даниленко В.Н., 2011).

Противотуберкулезные препараты согласно классификации ВОЗ разделяют на две основные группы: к первой группе относятся: изониазид (INH), рифампицин (RIF), этамбутол (EMB), пиперазид (RZA), стрептомицин (STR) (рис. 1 и табл.1). Их чаще применяют при монотерапии у первично выявленных больных с чувствительным возбудителем инфекции к данным лекарственным средствам. На рисунке 1 показаны структурные формулы противотуберкулезных препаратов первого ряда, а в таблице 1 представлена их характеристика.

Таблица 1. Характеристика противотуберкулезных препаратов 1-ой группы

ПТП (год открытия)	МИК (мкг/мл)	Общие свойства	Ген(ы) вовлеченные в устойчивость	Продукт гена	Механизм действия
Изониазид (1952) INH	0,02-0,2	Гидразид изоникотиновой кислоты, эффективен исключительно против микобактерий	<i>katG</i> <i>inhA</i> <i>kasA</i> <i>oxyR-ahpC</i>	Каталаза-пероксидаза Енол-редуктаза β-кетоацил-синтаза Алкил-гидрокси-пероксидаза	Ингибирование биосинтеза миколовых кислот Не известно
Рифампицин (1966) RIF	0,05-1	Антибиотик широкого спектра	<i>rpoB</i>	β-субъединица РНК-полимеразы	Ингибирование синтеза РНК
Пиперазид (1952) PZA	16-50 (Рн 5,5)	Бактериостатическое и бактерицидное действие на микобактерии	<i>pncA</i>	Никотинамидаза / пиперазидаза	Снижение мембранного транспорта. Нарушение синтеза жирных кислот
Этамбутол	1-5	Бактериостатическое	<i>embB</i>	Арабинозилтрансфераза	Ингибирование

(1961) EMB		действие на микобактерии			синтеза арабиногалактана
Стрептомицин (1944) STR	2-8	Антибиотик группы аминогликозидов	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	Рибосомальный белок S12 16S Ррнк Ррнк-метилтрансфераза	Ингибирование синтеза белка

Ко второй группе относят: протионамид, этионамид, рифабутин, ПАСК, циклосерин, фторхинолоны: офлоксацин ломефлоксацин, левофлоксацин, канамицин (амикацин), капреомицин (рис.1 и таб. 2) (Перельман М.И., 2004г.). Препараты второй группы применяют для лечения больных с устойчивым возбудителем к препаратам первого ряда или непереносимости средств первого ряда.

Если раньше данные группы рассматривали как основные и резервные (Буданов С.В., Соколова Г.Б., 2001), то в настоящее время в связи с утяжелением течения туберкулеза, ростом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза обе группы противотуберкулезных препаратов являются основными и необходимыми.

Таблица 2. Характеристика противотуберкулезных препаратов II-ой

ПТП (год открытия)	МИК (мкг/мл)	Общие свойства	Ген(ы) вовлеченные в устойчивость	Продукт гена	Механизм действия
Этионамид (1956) ETA	2,5-10	Производное ГИНК эффективен исключительно против микобактерий	<i>etaA/ethA</i> <i>inhA</i>	Флавин-монооксигеназа	Ингибирование биосинтеза миколовых кислот
ПАСК (1946) PAS	1-8	Бактериостатическое действие на микобактерии	<i>thyA</i>	Тимидилсинтаза	Ингибирование метаболизма железа или фолиевой кислоты
Амикацин / канамицин (1957) KAN	2-4	Антибиотики с широким спектром действия	<i>rrs</i>	16S Ррнк	Ингибирование синтеза белка
Капреомицин (1960) CAP	2	Бактериостатическое действие на микобактерии	<i>tlyA</i>	2'-O-метилтрансфераза	Ингибирование синтеза белка
Циклосерин (1954) CYS	25	Активен против микобактерий, некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий	<i>alrA</i>	D-аланин рацемемаза	Ингибиторование синтеза пептидогликана – компонента клеточной стенки
Фторхинолоны (1963) FQs (левофлоксацин, LEV)	0,5-2,5	Антибиотики с широким спектром действия	<i>gyrA</i> или <i>gyrB</i>	ДНК-гираза	Ингибирование ДНК-гиразы

Чаще всего противотуберкулезные средства на практике применяют в виде комбинированных препаратов. К ним относят двух-, трех-, четырех-, и пятикомпонентные и т.д. лекарственные формы с фиксированными дозами отдельных веществ, как показано в таблице 3. Комбинированные препараты не уступают по своей активности входящим в их состав компонентам при их раздельном применении (Хоменко А.Г.,1995; Перельман М.И., 2007).

Таблица 3 Перечень комбинированных препаратов, их состав и дозы

Препараты (торговое название)	Состав, дозы (мг)
Рифинаг	Рифампицин (100), изониазид (150)
Тибинекс	Рифампицин (150), изониазид (100)
Римактазид	Рифампицин (150), изониазид (75)
Фтизоэтам	изониазид (150), этамбутол (150), витамин В ₆ (30)
Фтизопирам	изониазид (150), пиразинамид (500), витамин В ₆ (15)
Рифакомб	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В ₆ (10)
Римкур	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (400)
Тубовит	Рифампицин (150), изониазид (100), витамин В ₆ (10)
Трикокс	Рифампицин (150), изониазид (150), пиразинамид (350)
Изокомб	Рифампицин (120), изониазид (60), пиразинамид (300), этамбутол (225), изониазид (60),
Ломекомб	изониазид (135), ломефлоксацин (200), пиразинамид(370), этамбутол(325), витамин В ₆ (10)
Протиокомб	Ломефлоксацин (200), протионамид(188), пиразинамид (370), этамбутол(325), витамин В ₆ (10)

Классификация антибактериальных препаратов, разработанная Международным противотуберкулезным союзом основана на эффективности их влияния на возбудителя и подразделяется на группы:

1. Наиболее эффективные препараты – синтетический препарат изониазид (ГИНК); антибиотик рифампицин.

2. Препараты умеренной эффективности – антибиотики: стрептомицин, канамицин, флоримицин (виомицин), циклосерин; синтетические препараты: этамбутол, этионамид, протионамид, пиразинамид (тизамид).

3. Менее эффективные препараты: ПАСК, тибон (тиоацетазон).

Американское торакальное общество по профилактике и лечению туберкулеза к потенциально эффективным препаратам относит амикацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, рифабутин, клофазимин, р-лактамы и макролидные антибиотики.

Центральный комитет Германии по химиотерапии туберкулеза с 1995 г. включил ципрофлоксацин в комбинированную терапию данной болезни, вызванного микобактериями, устойчивыми к лекарственным препаратам.

В утвержденные Минздравом России стандарты схемы терапии с 1998 года вошли фторхинолоны.

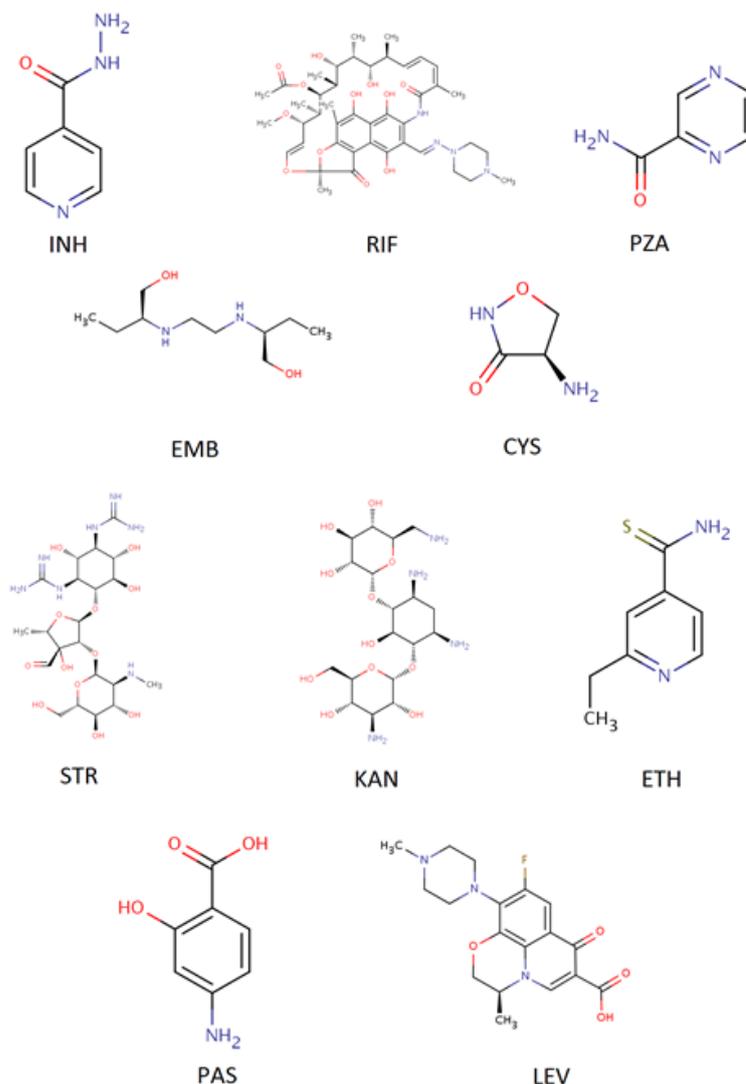


Рисунок 1 – Структурные формулы противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда (ист. <http://www.drugbank.ca>)

Механизм действия антибиотиков складывается из: проникновения в бактериальную клетку; воздействия на ту или иную субклеточную структуру, важную для жизнедеятельности и роста клетки. При этом его действие может быть бактериостатическим, когда антибиотик блокирует репликацию и деление клеток, не вызывая их гибели, и бактерицидным, когда антибиотик вызывает гибель клеток, необратимо нарушая его структуру и функции. Чаще всего, устойчивость МТ к противотуберкулезным препаратам связана с мутациями в гене или генах, кодирующих молекулярные мишени.

Изониазид (INH) является пролекарством, под воздействием каталазно-пероксидазной системы МТ образуют различные свободные радикалы, атакующие множества мишеней внутри клетки. Изониазид напрямую ингибирует НАДН зависимую редуктазу еноил-ацил-переносащего белка (*InhA*), вовлеченную в переносе жирных кислот при биосинтезе миколовых кислот. Также, продукт превращений изониазида под действием каталазы и НАД(Н) атакует НАДФН-зависимую дигидрофолатредуктазу, участвующую в синтезе ДНК. Устойчивость к INH может происходить за счет утраты каталазы-пероксидазы, кодируемой *katG* или снижения ферментной активности. Взамен происходит гиперэкспрессия *AhpC* – алкилгидропероксидазы – фермента защищающего бактерии от органических пероксидов (Перельман М.И., 2007). Довольно часто происходит сверхэкспрессия гена *InhA*, или мутация в активном центре, ведущая к уменьшению сродства

аддукта INH-НАД (Буданов С.В., Соколова Г.Б., 2001; Wang I.Y., Burger R.M., Drlica K., 1998; Dessen F., Quemard F., Blanchard I.S., Jacobs W.R.Ir., Sacchettini I.C., 1995).

Пиразинамид (PZA), так же, как и изониазид является пролекарством, который под действием пиразинамидазы (Pzаза) микобактерий превращается в активное вещество – пиразиновую кислоту (POA). POA не имеет специфических мишеней, а антимикробное действие связано со снижением рН внутри клетки, и как следствие, нарушение трансмембранного транспорта и синтеза жирных кислот в МТ (Raynaud C., Laneelle M.-A., Senaratne R.H., Draper Ph., Laneelle G., Daffe M., 1999). Противотуберкулезная активность PZA усиливается в анаэробных условиях (Santos L.C., 2012). Причем активность PZA распространяется только на *M.tuberculosis*, но не на *M. bovis*. Это обусловлено тем, что у *M. bovis* существует мутация С – G в 169 кодоне *pncA*, которая и делает этот вид микобактерий не чувствительными к PZA (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002). Таким образом, существование некоторых видов микобактерий, устойчивых к PZA, оказываются интересными, особенно в свете высокой частоты распространенности клинических изолятов МТ, до 95% устойчивых к PZA (Johnson R., Streicher E.M., Louw G.E., Warren R.M., van Helden P.D., Victor Th.C., 2006).

Устойчивость МТ к PZA появляется в результате мутаций в гене *pncA*, кодирующий Pzазу (Перельман М.И., 2004; Sreevatsan S., Pan X., Zhang Y., Kreiswirth B.N., Musser J.M., 1997). Исследования частоты встречаемости резистентности МТ к PZA, INH, RMP, EMB, Oflox и STR в Квебеке показали, что 120 типов выявленных мутаций в гене *pncA* включают 87 случаев связанных с участками, кодирующие аминокислоты (в основном замена Arg 140 на Ser), иногда затрагивались стоп-кодона. Нуклеотидные делеции и

вставки встречались в 30 случаях. Реже мутации наблюдаются в промоторной зоне, всего 3.

Рифампицин (RIF), в отличие от двух предыдущих ПТП является антибиотиком, выделен из культуры микроорганизма *Streptomyces mediterranei* в 1959 году. В основе антимикробной активности рифампицина на МБТ лежит механизм подавления активности ДНК-зависимой РНК-полимеразы путем образования стабильного комплекса молекулы антибиотика с ферментом бактериальной клетки, благодаря чему нарушается транскрипция ДНК. Результатом ингибирования РНК- полимеразы является нарушение синтеза нуклеиновых кислот, белков и гибель бактериальной клетки (Wehrli W., 1983; Wehrli W., Knüsel F., Schmid K., Staehelin M., 1968; Егоров Н.С., 1986; Blanchard J.S., 1996; Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002).

Устойчивость *M. tuberculosis* и *M.leprae* к RIF связана с изменениями конформации β - субъединицы, в результате снижается сродство антибиотика к мишени. Это происходит в результате мутаций в гене *rpoB*. Более 95% миссенс-мутаций происходит в регионе 51bp, между кодонами 507–533 (rifampicin resistance-determining region, RRDR (Перельман М.И., 2004; Santos L.C., 2012). Перекрестная резистентность наблюдается и с рифамицином за счет мутаций в кодонах 516, 518, 522, 529 и 533. Меньше всего изменений наблюдается не в регионе RRDR, но присутствуют в С-концевом участке белка (Blanchard J.S., 1996).

Этамбутол (EMB) – специфический бактерицидный агент в отношении всех видов рода *Mycobacterium*. Наибольшей активностью обладает S,S-стериоизомер. EMB имеет несколько мишеней, но преимущественно, бактерицидный эффект обусловлен ингибированием арабинозилтрансферазы, а точнее подавляет превращение D-глюкозы в моносахариды, входящие в состав арабиногалактана, арабиноманнана и пептидогликана. В результате этого нарушается биогенез клеточной стенки МТ, поэтому EMB эффективен только в отношении делящихся, не покоящихся клеток (Silve G., Valero-Guillen P., Quemard A., Dupont M.A., Daffe M., Laneelle G., 1993; Plinke C., Cox H.S., Kalon S., Doshetov D., Rusch-Gerdes S., Niemann S., 2009).

Проблема устойчивости МТ к EMB серьезна, поскольку это один из наиболее эффективных ПТП. К тому же если с механизмами устойчивости МТ к INH, PZA и RIF все достаточно ясно – изменения в генетическом коде соответствующих генов, то с EMB менее понятно. Клинические изоляты МТ устойчивые к EMB несут мутацию в опероне *embCAB* с частотой встречаемости от 30% до 69%. Гены этого оперона среди рода *Mycobacterium* наиболее консервативны. В то же время *M. avium*, содержат только *embAB*, и довольно интересный транскрипционный регулятор *EmbR*, модулирующий гены *embA* и *embB*, хотя роль его до конца не известна. Среди всех мутаций приходящихся на этот оперон, частота мутаций в 306 кодоне гена *embB* составляет 50%. Иногда

встречаются мутации в *embB306*, но при этом МТ чувствительны к ЕМВ (Waksman S.A., 1952; Forbes M., Kuck N.A., Peets E.A., 1962; Sreevatsan S., Stockbauer K.E., Pan X., Kreiswirth B.N., Moghazeh S.L., Jacobs W.R., Telenti A., Musser J.M., 1997; Sharma K., Gupta M., Pathak M., Gupta N., Koul A., Sarangi S., Baweja R., Singh Y., 2006; Plinke C., Cox H.S., Zarkua N., Karimovich H.A., Braker K., Diel R., Rusch-Gerdes S., Feuerriegel S., Niemann S., 2010). Специальные исследования по изучению корреляции между мутациями в гене *embB306* и фенотипической резистентностью МТ, проведенные Plinke C. с авторами (2010) показали высокую степень согласующихся (конкордантность) результатов со значением $p < 0.0001$. А несоответствия между результатами молекулярно-биологических и микробиологических исследований, скорее всего, связаны с устойчивостью ЕМВ в среде при температуре 37 °С.

Помимо часто встречающихся мутаций в *embB306*, выявлены устойчивые клинические изоляты МТ с мутациями в кодонах *embB* 74, 328, 354, 378, 402, 404, 450 и 454, а также в генах *embA* и *embC*, но их роль в устойчивости к ЕМВ менее значительна (Sharma K., Gupta M., Pathak M., Gupta N., Koul A., Sarangi S., Baweja R., Singh Y., 2006).

Стрептомицин (STR) относится к первому аминогликозидному антибиотику, выделенному из *Streptomyces griseus* (Albert Schatz, 1993). К аминогликозидной группе антибиотиков так же относятся канамицин и амикацин используемые в терапии туберкулеза легких. Хотя механизм действия всех аминогликозидных антибиотиков схож – ингибируют синтез белка путем ковалентного связывания с 16S рибосомальной РНК в 30S субъединице бактериальной рибосомы, они входят во второй ряд ПТП. Аминогликозидные антибиотики эффективны только в отношении делящихся МТ, но не покоящихся или внутриклеточных форм, и поэтому эффективность их ограничена (Перельман М. И., 2004).

Поскольку STR оказался не только первым, после пенициллина антибиотиком, но и с него началась антибиотикотерапия туберкулеза человека, то и частота резистентности к нему оказалась сравнительно высокой. Так, в глобальном масштабе частота устойчивости МТ только к STR составляет 10,9%, в комбинированной терапии 12,6%. Для сравнения, только к ЕМВ – 2,5% и 3,9%, соответственно.

Природа устойчивости МТ к STR в большинстве случаев обусловлена мутациями в генах рибосомного белка S12 (*rpsL*), в результате чего происходит замена аминокислот и в гене 16S мРНК (*rrs*), с конформационными изменениями в первичной структуре (Инфекции и антимикробная терапия, М., 2003). Ведущая роль принадлежит мутации в кодоне 128 гена *rpsL*, и в результате этого МИК STR увеличивается с 10 до 500 мкг/мл (Zhang Y., Yew W.W., 2009; Finken M., Kirschner P., Meier A., Wrede A., Böttger E.C., 1993). Помимо мутаций немаловажная роль в резистентности МТ принадлежит такому процессу как транспорт ПТП, и в частности STR из клетки при помощи специальных насосов (Cooksey R.C., Morlock G.P., McQueen A., Glickman S.E., Crawford J.T., 1996; Tudo G., Rey E., Borrell S., Alcaide F., Codina G., Coll P., Martin-Casabona N., Montemayor M., Moure R., Orcau A., Salvado M., Vicente E., Gonzalez-Martin J., 2010). Однако роль этого механизма еще предстоит понять, и как можно скорее, так как некоторые вещества, например резерпин или карбонил-цианид-м-хлорфенил гидразон (ингибитор окислительного фосфорилирования) снижают МИК RIF в 2-4 раза, и эти свойства могут быть использованы при разработке новых лекарств против множества инфекций (Da Silva P.A., Ainsa J.A., 2007; Danilchanka O., Mailaender C., Niederweis M., 2008). Устойчивость МТ к другим аминогликозидным антибиотикам одинакова с STR (Перельман М.И., 2007).

Среди препаратов второго ряда по механизму действия и устойчивости ближе всего к аминогликозидным антибиотикам расположены **капреомицин (CAP)** и **виомицин (VIO)**, продуцируемые *Streptomyces sp.*, и относятся к группе циклических полипептидных антибиотиков. Но, механизм действия этих антибиотиков до конца не изучен. Известно, что CAP и VIO способны связываться с рибосомами и ее компонентами, и ингибировать белки. Показано, что CAP *in vitro* ингибирует присоединение фенилаланина в рибосоме в процессе синтеза полипептидной цепи (Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick Th.M., 2005; Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L., 2009).

Также мишенью CAP и VIO являются метилированные 2'-О-метилтрансферазой нуклеотид C1409 в спирали 44 16S рРНК и нуклеотид C1920 в спирали 69 23S рРНК. Во всяком случае,

микроорганизмы, не имеющие 2'-О-метилтрансферазы, оказывались устойчивыми к действию этих антибиотиков (Johansen Sh.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S., 2006).

Однако, как показывают некоторые исследования (Engström A., Perskvist N., Werngren J., Hoffner S.E., Juréen P., 2011), миссенс мутаций в гене *tlyA* встречаются реже в клинических изолятах МТ, чем в позиции 1401 гена *rfs*, которая приводит к устойчивости МТ ко всем трем препаратам.

Для лечения резистентных форм туберкулеза также используют синтетические фторпроизводные налидиксовой кислоты – **офлоксацин** (OFL), **левофлоксацин** (LEV), **моксифлоксацин** (МОХИ) и **гatifлоксацин** (GATI), которые были отнесены ко фторхинолонам (FQs). Препараты этой группы отличаются широким спектром действия, проявляя бактерицидный эффект против грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также микобактерий. Основной мишенью FQs является фермент – топоизомераза II (или ДНК-гираза) состоящая из 2 субъединиц *Ai B*, кодируемые генами *gyrA* и *gyrB*, и 2 субъединицы *C* и *E* топоизомеразы IV, кодируемые генами *parC* и *parE*, соответственно. Взаимодействие FQsc ДНК-гиразой происходит в консервативном участке *gyrA* (кодоны 74 – 113) и *gyrB* (кодоны 500 – 538), известном как участок определяющий устойчивость к хинолонам (QRDR) (Скиба Ю.А., 2010; Johnsson K., Froland W.A., Schultzi P.G., 1997; Takiff H.E., Salazar L., Guerrero C., Philipp W., Huang W.M., Kreiswirth B., Cole S.T., Jacobs W.R.Jr., Telenti A., 1994; Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O.V., Posey J.E., 2012; Devasia R., Blackman A., Eden S., Li H., Maruri F., Shintani A., Alexander C., Kaiga A., Stratton C.W., Warkentin J., Tang Y.W., Sterling T.R., 2012). Однако, только около половины мутаций в этом участке приводят к развитию устойчивости МТ к FQs (Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O.V., Posey J.E., 2012). Более того, полиморфизм кодона 95 *gyrA* не приводит к развитию резистентности, и используется при филогенетической классификации МТ (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002). Некоторые исследователи считают, что несоответствие частоты фенетической резистентности с генетическими мутациями в участке QRDR обусловлено, прежде всего, чувствительностью экспресс-методов используемых при определении резистентности клинических изолятов. Кроме того, полагают, что доля генетически не выявленных мутаций у резистентных штаммов МТ может приходиться на другие механизмы устойчивости, например, изменения в проницаемости мембраны для FQs, удаление лекарств из клетки при помощи специальных насосов, гиразу-защитных белков и др. (Chang K.Ch., Wing Wai Yew W.W., Chan R.Ch.Y., 2010; Drlica K., Malik M., 2003).

Ко второму ряду ПТП относится также **этионамид** (ETA), и имеет сходство в структуре с ИНН. ETA, как и ИНН является пролекарством, попадая внутрь МТ под воздействием каталаза-зависимого и монооксигеназного механизмов образуются S-окисленные метаболиты, включая нестабильный интермедиат сульфоновой кислоты (Vannelli T.A., Dykman A., de Montellano P.R.O., 2002). Существенные различия в механизме ингибирования синтеза миколовых кислот показаны для ИНН и ETA. В присутствии ETA нарушается синтез только окисленных миколовых кислот, как чувствительных, так и резистентных микобактерий. И наоборот, количество дважды ненасыщенных кислот не изменяется, или становится больше, при добавлении ETA. ИНН ингибирует синтез всех миколовых кислот. Скорее всего, это и объясняет отсутствие перекрестной устойчивости к ETA и ИНН.

Некоторые отличительные особенности метаболизма животных и бактерий могут быть использованы для разработки новых лекарств. Примером может служить синтез пуриновых оснований, метионина и серина, в процессе которого в качестве кофермента выступает тетрагидрофолат (ТГФ). Бактерии способны синтезировать ТГФ, в свою очередь, животные получают с пищей фолиевую кислоту – структурная основа ТГФ. Ингибирование образования ТГФ используется в лечении рака (метотрексат), так как делящиеся клетки требовательны к фолиевой кислоте. Нарушение синтеза ТГФ в клетках бактерий достигается с помощью сульфаниламидных препаратов – структурных аналогов парааминобензойной кислоты (ПАБК) Также конкурентным субстратом ПАБК является **p-аминосалициловая кислота** (ПАСК). Парааминосалициловая к-та (PAS) больше 60 лет используется в терапии туберкулеза, но до сих пор механизм действия на МТ препарата точно не установлен. В частности, было показано *in vitro*, что PAS недостаточно эффективно ингибирует дигидрофолатсинтазу (ДФФС)

(Rengarajan J., Sasseti Ch.M., Naroditskaya V., Sloutsky A., Bloom B.R., Rubin E.J., 2004). Некоторые исследователи считают, что эффективность PAS *in vivo* может быть объяснена накоплением высоких концентраций вне МТ. Но, по всей видимости, PAS является пролекарством, как INZ и PZA, а метаболиты ДГФС при этом имитируют субстрат дигидрофолатредуктазы (Zheng J., Rubin E.J., Bifani P., Mathys V., Lim V., Au M., Jang J., Nam J., Dick Th., Walker J.R., Pethe K., Camacho L.R., 2013; Mathys V., Wintjens R., Lefevre P., Bertout J., Singhal A., Kiass M., Kurepina N., Wang X.M., Mathema B., Baulard A., Kreiswirth B.N., Bifani P., 2009).

Устойчивость МТ к PAS может быть обусловлена мутациями в генах *thyA*, *dfrA*, *folC*, *folP1* и *folP2* – ферментов фолатного синтеза, или *thyX* – гена альтернативного синтеза тимидина. Однако, только 37% клинических изолятов содержат мутации в гене *thyA*. Более того некоторые авторы опровергают роль полиморфизма *thyA*, позиция 202, в развитии устойчивости к PAS. Видимо еще предстоит определить окончательно возможные механизмы развития устойчивости МТ к PAS (Fivian-Hughes A.S., Houghton J., Davis E.O., 2012.; Da Silva P.E.A., Palomino J.C., 2011; Feuerriegel S., Koser C., Trube L., Arher J., Rusch Gerdes S., Richter E., Niemann S., 2010).

Как было отмечено ранее, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одним из существенных факторов, ограничивающих эффективность антибактериальной терапии. Однако не во всех случаях устойчивость связана с изменениями в мишенях за счет мутаций целевых генов. Развитие высокой устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам ГИНК, самой мощной группы туберкулостатических средств, сопровождается значительным морфологическим изменением у части микробной популяции в самой микробной клетке (образование L-форм или ультрамелких вариантов), изменением в химическом составе (уменьшение содержания липидов), что в свою очередь приводит к потере кислотоустойчивости микобактерий и снижению способности сенсibilизировать макроорганизм. При этом следует отметить, что ингибиторы синтеза клеточной стенки не действуют на бактерии, утратившие клеточную стенку. Такие клетки остаются жизнеспособными. Также микобактерии теряют каталазную активность, снижается вирулентность и другие биологические свойства (Дорожкова И.Р., 1984, 2007; Керимжанова Б.Ф., 1986, 1991). Вследствие снижения жизнеспособности микобактерии теряют способность культивироваться на обычных селективных (яичных) питательных средах; в результате потери вирулентности – не вызывают характерных для туберкулеза патологоанатомических изменений в органах при постановке биологической пробы на лабораторных животных (Перельман М.И., 2007; Керимжанова Б.Ф., 1989).

Проникновение препаратов ГИНК в микробные клетки связано с их жизнедеятельностью, специфичной только для микобактерий туберкулеза и не является просто абсорбцией. Оно увеличивается при аэрации и уменьшается в анаэробных условиях и зависит от каталазной активности микробных клеток. Эти препараты в организме больного подвергаются инактивации, при этом процесс биотрансформации совершается у разных больных неодинаково. От степени инактивации препаратов в организме зависит концентрация их активной фракции: чем быстрее и сильнее инактивация, тем ниже активная концентрация препарата в крови и моче больного. Отсюда исходя из эффективности химиотерапии, проводят деление больных на сильных (выделяющих с мочой меньше 50 мг активного ГИНК) и слабых (больше 70 мг выделяющих с мочой активного ГИНК) инактиваторов (способных обезвреживать поступающие в их организм чужеродных веществ).

Необходимо отметить, что разные препараты данной группы в организме даже одних и тех же больных, инактивируются неодинаково и создают в крови различную концентрацию активной фракции. При этом инактивация разных соединений данной группы в организме осуществляется неодинаковыми путями: одни (изониазид) путем ацетилирования, другие (фтивазид) – путем окисления. Установлено, что способность больного инактивировать препараты ГИНК является устойчивым свойством организма. У сильных инактиваторов длительно сохраняется чувствительность микобактерий туберкулеза к препаратам ГИНК.

Частота и степень развития устойчивости микобактерий к изониазиду зависит от многих факторов. Прежде всего, сочетанное применение изониазида с другими туберкулостатиками, при котором устойчивость развивается значительно реже, чем лечение одним препаратом, например, комбинация изониазида и стрептомицина, натрия парааминосалицилата, рифампицина,

пиразинамида, ципрофлоксацина (Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких [Текст], 2008). При этом большую роль играет регулярность и непрерывная длительность курса лечения. Вторым важным фактором, определяющим скорость развития резистентности микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам, является иммунологическая мобильность и реактивность самого организма больного.

Помимо большого арсенала ПТП первого и второго ряда, также выделяют и третий, который включает β -лактамы антибиотики, где действующим компонентом молекулы антибиотика является бета-лактамное кольцо. Они являются одними из первых антибактериальных препаратов, разработанных на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Механизм действия у антибиотиков данной группы заключается в ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий за счет угнетения транспептидаз и нарушения синтеза пептидогликана, формирующего клеточную стенку. β -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают важное место в лечении большинства инфекций в т.ч. туберкулеза.

Препараты группы цефалоспоринов обладают широким спектром действия, высокой бактерицидностью, большой по сравнению с пенициллинами резистентностью по отношению к бета-лактамазам. По спектру антимикробной активности и чувствительности различают цефалоспорины I, II, III и IV поколений.

В группу карбапенемов входят такие лекарственные средства как имипенем и меропенем, действующие на многие штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивых к цефалоспорином III-IV поколений.

Группу монобактамов представляет один препарат – азтреонам.

Таким образом, в мировой практике арсенал антимикробных препаратов постоянно расширяется и обновляется.

Низкая эффективность лечения мультирезистентного туберкулеза заставляет ученых всего мира интенсивно работать в поисках новых противотуберкулезных препаратов, воздействующих на резистентные штаммы микобактерий туберкулеза, повышении эффективности существующих препаратов путем сочетанного применения с другими антибактериальными веществами.

Поиск новых противотуберкулезных препаратов продолжается и ведется в нескольких направлениях:

- целенаправленная химическая модификация применяемых на практике препаратов;
- разработка новых химических соединений;
- создание новых систем их доставки.

Эффективность применения противомикробных средств определяют следующие универсальные положения:

- видоспецифичная чувствительность возбудителя, определяющая минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) препарата; её считают условной константой;
- индивидуальная чувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам; она постоянно меняется и требует контроля при посеве на среды;
- переносимость препарата человеком, уязвимость тех или иных органов и систем;
- пути и методы введения, доза действующего вещества и скорость его высвобождения из лекарственной формы;
- степень проникновения (доставка) в поражённую ткань и физиологическую жидкость;
- пути и скорость выведения, особенности метаболизма и инактивации антибактериального препарата.

Возникновение устойчивых к антибактериальным препаратам вариантов – закономерное явление, основной биологический закон, выражение приспособления видов к окружающей среде. Согласно данным литературы сформировались две теории сущности лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Теория адаптации предполагает изменение свойств самого возбудителя инфекции, адекватные изменению окружающей среды. А развитие лекарственной устойчивости микобактерий расценивается как проявление одной из форм изменчивости бактериальной клетки под влиянием химиопрепаратов.

Установлено, что лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза возникает ко всем

химиотерапевтическим средствам и антибиотикам. Несмотря на сложность многообразия химической структуры существующих противотуберкулезных препаратов механизм их биологического действия не одинаков. Изучение биологических особенностей, ферментативной активности, химического состава лекарственных – устойчивых вариантов в сравнении с чувствительными, генетически однородными микобактериями позволило выделить несколько основных механизмов, обуславливающих резистентность бактериальной клетки к данному антибактериальному агенту:

1. Появление нового пути обменных процессов, обходящего блокированное обменное звено.
2. Увеличение продукции метаболита – антагониста данного ингибитора.
3. Увеличение продукции фермента, который блокируется данным препаратом.
4. Снижение необходимости в продуктах ингибирующей метаболитной системы.
5. Увеличение расщепления ингибитора.
6. Образование измененного фермента, который слабее ингибируется данным препаратом.
7. Уменьшение проницаемости бактериальной клетки в отношении данного вещества.

Все эти процессы могут происходить за пределами бактериальной клетки, на уровне клеточной мембраны и внутри бактериальной клетки.

Установлены характерные особенности вариантов микобактерий туберкулеза, устойчивых к различным противотуберкулезным препаратам. Так варианты устойчивые к стрептомицину по своему морфологическому виду, строению колоний почти не отличаются от чувствительных к нему. Иногда появляется пигментация колоний. Микобактерии полностью сохраняют вирулентность и антигенную структуру. Однако они изменяют ферментативную активность и обладают пониженной способностью синтезировать инозит.

Несколько скудные данные в доступной литературе о штаммах микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным средствам: ПАСК, виомицину, канамицину, капреомицину, рифампицину, этамбутолу, тиамидам и циклосерину. Известно, что вирулентность у канамицино- или карпеомицино устойчивых вариантов полностью сохраняется, в то время как у устойчивых к виомицину микобактерий – может снижаться в зависимости от штамма. Данные о вирулентности микобактерий туберкулеза, устойчивых к ПАСК, противоречивы.

В настоящее время расшифрован геном МБТ, состоящий более чем из 400 генов. Особенностью генома МБТ является наличие генов, дублирующих функционирование ключевых ферментных систем. Установлено влияние изменчивости генома МБТ на течение и клиническое проявление туберкулеза (Гельберг И.С., Вольф С. Б., Алексо Е. Н., Шевчук Д. В., 2009). Так штаммы семейства Weijing вызывают более выраженную клинику и тяжелое течение туберкулеза, чем при наличии микобактерий туберкулеза других генотипов.

Нарастание лекарственной устойчивости МБТ сопровождается неблагоприятными изменениями в её структуре за счет преобладания мультирезистентных форм (Дорожкова И.Р., 2000). Высокий уровень последних приводит к снижению эффективности терапии и требует применения препаратов II ряда, других средств и методов лечения. Отсюда повышение эффективности лечения упирается на изыскание новых средств и методов и является актуальной задачей современной медицины.

Механизмы резистентности микроорганизмов к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам сложны, разнообразны и могут быть подразделены на первичные (видовая, естественная резистентность) и приобретенные (в результате мутации, модификации, рекомбинаций). Действие антибиотика состоит в том, что он служит ингибитором т.е. тормозит или подавляет какую-либо химическую реакцию, жизненно важную для микроба. Например, пенициллин блокирует молекулы, участвующие в строительстве новых клеточных оболочек бактерий. Такая видовая резистентность свойственна микоплазмам к пенициллину из-за отсутствия у них клеточной стенки и ферментов ее синтеза. Видовая, естественная резистентность к антибиотикам может возникнуть в результате селекции с помощью антибиотико – устойчивых вариантов единичных клеток, продолжающих беспрепятственно размножаться, передаваться по наследству и создавать устойчивые популяции, полностью не восприимчивые к данному антибиотику. Приобретенная устойчивость микроорганизмов к действию антибиотиков может быть вызвана превращением активной формы антибиотика в неактивную форму путем

ферментативной инактивации и модификации. При этом происходит адаптация чувствительных микроорганизмов к вредному воздействию антибиотика. В этом случае может наблюдаться замена одних звеньев обмена веществ микроорганизма другими, не подверженными действию препарата. При этом микроорганизм не будет подавляться антибиотиком.

Микроорганизмы могут начать усиленно вырабатывать вещества, разрушающую молекулу антибиотика и нейтрализующие его действие. Это явление называется энзиматической инактивацией антибиотиков. Так ряд штаммов стафилококков и спороносных бактерий образует фермент пенициллиназу, разрушающий пенициллин с образованием продуктов, не обладающих антибиотической активностью (Дьяченко С.В., 2010).

Устойчивость к антибиотикам бактерий может возникнуть в результате мутаций в хромосомных генах, контролирующих образование структурных и химических компонентов клетки, являющихся мишенью для действия препарата.

Несмотря на огромный арсенал ПТП, проблема ликвидации туберкулеза далека от разрешения. Более того, вслед за изолятами с МЛУ (MDR – multiple drug resistance) и широкой лекарственной устойчивостью (XDR – extensively drug resistance) – от 4% до 20% среди MDR-туберкулеза, появились штаммы с тотальной лекарственной устойчивостью (TDR – totally drug-resistant) (ВОЗ, 2011).

Формирование и широкое распространение полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза и низкая эффективность антибактериальной терапии полирезистентного туберкулеза являются предпосылкой для изыскания и разработки новых, эффективных, с высокой противомикробной активностью, но лишенных побочных действий лекарственных препаратов. Для лечения резистентных форм таких инфекций должны создаваться новые препараты, отличающиеся принципиально новым механизмом действия, способные преодолевать выработанную против данного возбудителя инфекции лекарственную устойчивость. В этом направлении по созданию новых противотуберкулезных препаратов ученые всего мира интенсивно работают.

Анализ патентной информации и данных литературы свидетельствует о том, что в мировой практике арсенал антимикробных препаратов постоянно расширяется и обновляется. Вместе с тем, в последнее десятилетие наметилась тенденция сокращения использования выше перечисленных препаратов, не отвечающих требованиям, обладающих высокой токсичностью и опасностью для здоровья больных.

В настоящее время разработка новых лекарственных соединений с применением высокопроизводительного биоскрининга, синтеза и генетических методов исследований позволила выпустить на рынок целый ряд инновационных препаратов. Во всех развитых странах предпочтение отдают антимикробным препаратам последнего поколения, к которым не развилась устойчивость и комбинированным препаратам на их основе. Об этом свидетельствуют характеристики препаратов зарубежных фирм импортируемых в страны СНГ в т.ч. Казахстан.

Для устранения таких недостатков, как снижение токсичности, повышение эффективности антибиотиков, в т.ч. лекарственноустойчивых микобактерий туберкулеза применяют комбинацию определенных групп ПТП, введение в их состав ряда органических кислот цикла Кребса, фтора, йода и др. галогенов, проведение детоксикации, полимеризации.

Развитие комбинированной химиотерапии бактериальной инфекции (применение одновременно двух антимикробных препаратов или более), а также разработка фиксированных лекарственных форм нескольких химиотерапевтических средств обусловлена следующими факторами:

1. Трудностями терапии тяжелых форм инфекций;
2. Свойствами возбудителя заболевания и особенностями патогенеза инфекционного процесса (в том числе с хроническим течением);
3. Необходимостью оптимизации схем лечения и применения препаратов.

Комбинированная химиотерапия инфекций в целом ряде случаев непосредственно связана с необходимостью преодоления лекарственной устойчивости клинических штаммов микроорганизмов. Если комбинированное применение антибактериальных препаратов позволяет (за счет синергизма или потенцирования эффекта) снизить лечебные дозы каждого компонента в

сочетании и улучшить переносимость препаратов, то это особенно существенно при показаниях к длительным курсам лечения. Это, в первую очередь, относится к проблеме терапии туберкулеза различной локализации, нетуберкулезных микобактериозов и лепры.

На фармацевтическом рынке сегодня выпущен новый комбинированный препарат «ИЗОПАСК» (ОАО «ФАРМАСИНТЕЗ») состоящий из ПАСК – 1145 мг и изониазида – 33,3 мг. ПАСК (желудочно-растворимая форма) синтезирован в 1940 году Leiman I. Однако в конце 70-х годов было прекращено производство из-за нежелательных явлений (желудочно-кишечные расстройства, медикаментозное поражение печени и аллергические реакции), а также появлением высокоактивных противотуберкулезных препаратов рифампицин, этамбутол.

Фармкомпания «Акрихин» зарегистрировала 2 комбинированных противотуберкулезных препарата Фтизопирам (изониазид + пипразинамид) и Фтизоэтам (изониазид + этамбутол).

Учеными Института химии РАН в г.Иркутск РФ разработан новый противотуберкулезный препарат «Перхлозон». За 25 лет российские ученые отобрали порядка 100 фармакологических формул, из которых была выбрана наиболее эффективная. Данный препарат в отличие от предшественников обладает высокой антибактериальной активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* и меньшей в два с половиной раза токсичностью. Помимо этого, новый препарат эффективен против новых штаммов туберкулеза, адаптированных и невосприимчивых к лекарственным препаратам старого поколения. Механизм действия окончательно не установлен, изучение продолжается.

Индийской фирмой «Themis Chemicals Ltd» выпускаются комбинированные препараты Тибинекс (изониазид + рифампицин) и Трикокк (изониазид + рифампицин + пипразинамид). Другой фирмой из Индии «Lupin laboratories» выпускаются препараты АКТ-3 (изониазид + рифампицин + этамбутол), АКТ-4 и АКТ-ФД (изониазид + рифампицин + пипразинамид + этамбутол). В перечисленных комбинациях ведущее значение имеет изониазид, оказывающий наиболее выраженное противотуберкулезное действие (Кошечкин В.А., Иванова З.А., 2006). Другая компания также из Индии «Люпин Лтд» выпустила антибиотик рифампицинового ряда – рифапекс (рифапентин), производное рифампицина. Данный препарат обладает бактерицидной активностью в отношении как внутриклеточных, так и внеклеточно расположенных *M. tuberculosis* (Соколова Г.Б. и др., 2009).

Компанией Johnson & Johnson разработано новое лекарство бедаквилин (*Сиртуро*, ТМС207). Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов — новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) — фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки. При добавлении его к стандартной противотуберкулезной терапии было зафиксировано увеличение ее эффективности, в том числе и при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Данный препарат блокирует бактериальный фермент АТФ-синтазу, подавляя тем самым образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). При проведении клинических испытаний, установлено, что у данного лекарственного средства наблюдается побочный эффект в виде тошноты, что требует дополнительных испытаний для подтверждения его эффективности и безопасности. Препарат не рекомендуется использовать бедаквилин вместе с рифамицином или рифапентином для лечения туберкулеза. так как возможно снижение его системного действия и риска возникновения нежелательных реакций. Бедаквилин разрешен к применению для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Это первое противотуберкулезное средство нового класса, одобренное за 40 лет.

Работы в области разработки лекарственных средств, обладающих высокими бактерицидными свойствами и не являющиеся антибиотиками, начаты и в Казахстане с середины 80-х годов прошлого века (Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Leszczynski I., Ilin A.I., 2013). Разработаны и синтезированы композиции йодсодержащих ионных комплексов на полимерной основе. Они отличаются активностью молекулярного йода вступающего в реакции со структурами бактериальной клетки с образованием щелей в клеточной мембране, нарушении трансмембранного ионного потенциала, синтеза клеточных белков, приводящих к гибели микроба. Сегодня

разработан противотуберкулезный препарат ФС-1. На разработку данного препарата получен Патент РК на изобретение за №28746 (авторы Ильин А.И., Кулманов М.Е., 2014г.). Разработанное лекарственное средство зарегистрировано МЗ РК и вошло в государственный реестр лекарственных средств в РК.

В Научном центре проводятся доклинические исследования еще одного оригинального лекарственного препарата - «Патенциатора антибиотиков» субстанции (ПА) для лечения инфекционных болезней бактериальной природы.

Заключение

Использование первого антибиотика пенициллина в лечении инфекционных заболеваний открыло не только новую эру в медицине, но и стало причиной «гонки» между микроорганизмами и разработками новых антибиотиков. Известно более 15 млн. химических соединений, выделенных из природных источников или искусственно синтезированных, большинство из которых — биологически активны, однако количество веществ удовлетворяющих предъявляемым к противомикробным средствам, ограниченно несколькими сотнями. Широкое внедрение антибиотиков в медицинскую практику привело к формированию разнообразных механизмов устойчивости микроорганизмов. Заложенные эволюцией механизмы приспособления живых организмов стали причиной невероятных трудностей для современной микробиологической науки. Проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам приобрела глобальный характер. Широкий арсенал антибиотиков с одной стороны дает возможность большого выбора терапии, с другой – способствует быстрому развитию антибиотико резистентности. Другими векторами развития устойчивости являются необоснованное использование антибиотиков широкого спектра действия, повсеместное применение их в животноводстве и рыбоводстве, и конечно же социальные факторы. Последние имеют прочные связи с туберкулезом. Косвенным показателем социальной незащищенности служит эпидемиологическая обстановка по туберкулезу.

Особенность морфологии микобактерий, высокоспецифическая активность препаратов на основе гидразида изоникотиновой кислоты, рифампицина, этамбутола и пипразинамида и особые механизмы устойчивости выделяют проблему резистентности микобактерий туберкулеза из общей картины антибиотико резистентности микроорганизмов. Сегодня важно найти новые лекарственные средства, направленные на другие уязвимые места микобактерий туберкулеза. Поэтому, поиск и разработка новых противомикробных препаратов идет в нескольких направлениях. Совсем недавно начались детальные исследования свойств микобактерий, основанных на результатах генетического материала и других компонентов бактерии. Предполагается найти более эффективный способ подавления синтеза АТФ, снабжающую бактериальную клетку энергией; вещества, ингибирующие некоторые ферментные системы микобактерий, в частности, ингибиторы клеточного дыхания и блокирующие синтез ниацина, основного переносчика энергии в бактериальной клетке (Барри К., 2009). Успех в разработке химиотерапевтических препаратов, направленных против определенных видов микроорганизмов, которыми являются микобактерии, позволяет с уверенностью продолжать поиск новых типов химических соединений, обладающих противотуберкулезной активностью. Необходимость в новых препаратах обусловлена разнообразными причинами: расширение антимикробного спектра, повышение активности в отношении устойчивых возбудителей, улучшение фармакокинетических свойств, снижение токсичности и др.

Терапевтически значимая устойчивость микобактерий к существующим противотуберкулезным препаратам достигла такого уровня, что разрешить ситуацию сможет только появление совершенно новых препаратов противомикробного действия, активных по отношению к устойчивым мутантам.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] ВОЗ. Туберкулез. Информационный бюллетень №104. Март 2015.
- [2] Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей – М.: Боргес, 2002– 15-18с.

- [3] Bryan L. Antimicrobial drug resistance [Text]: L. Bryan; – Orlando: Academic press, **1984**. -P. – 450 p.
- [4] Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979-1998 годы.//Проблемы туберкулеза. – **2000**, №5. – С.19-22.
- [5] Global tuberculosis control: WHO report 2010 [Text]: World Health Organization 2010. Geneva.: **2010**.
- [6] Шнитцер Р., Грунберг Э., Устойчивость микроорганизмов к лекарственным веществам. Пер. с англ. М.: Иностранной литературы, **1960**. 466 с.
- [7] World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing WHO/HTM/TB/2011.16. - Geneva, Switzerland: WHO, **2011**.
- [8] ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам, Информационный бюллетень №194. Март **2014**.
- [9] World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization **2013**. 289p.
- [10] Коровкин В.С., Лаптев А.Н. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Пульмонология и фтизиатрия: избранные лекции и обзорные статьи. - Минск. **2006** - С. 225 -236.
- [11] Панин И.В., Добин В.Л., Оськин Д.Н. / Характеристика и тренды первичной лекарственной устойчивости МБТ в Рязанской области. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. Оригинальный исследования. Г. Рязань: - №4. - **2012**.
- [12] Ерохин В.В. Культуральные методы диагностики туберкулеза. // Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы. - М. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», **2008**. - 208 с.
- [13] Прозоров А.А., Даниленко В.Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции //Успехи современной биологии. **2011**. Т.131. №3. С227-243.
- [14] Прозоров А.А., Зайчикова М.В., Даниленко В.Н. Мутанты *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью: история появления, генетические и молекулярные механизмы устойчивости, возникающие проблемы // Генетика **2011**. Т.47. №12. С.1-16.
- [15] Айтхожина Н.А. и др. Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза для использования в клинической практике.// 1-я Межд. конф. «Астана Биотех 2008». – С.32.
- [16] Скиба Ю.А. Автореферат канд. дисс. «Молекулярно-генетическое типирование штаммов *M. tuberculosis*», 2009.
- [17] Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2009. Vol.13. No.11. P.1320-1330
- [18] Перельман М.И. Фтизиатрия: Учебник, / В.А. Корякин, И.В. Богдельникова. - М.: Мед., **2004**. - 519с.
- [19] Перельман М.И. Фтизиатрия: национальное руководство [Текст]: - М.: ГЭОТАР-Медиа, **2007**. – 512с.
- [20] Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов [Текст]: Инфекции и антимикробная терапия / учредитель Государственный научный центр по антибиотикам. – 2003, М.: Медицина, **2003** – Т. 5. – № 2.
- [21] Буданов С.В., Соколова Г.Б. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза // Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – **2001**. - №2. – С.61-65.
- [22] Хоменко А.Г. Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания// Тер. арх. – **1995**. - №3. –С.16-20.
- [23] Wang J.-Y., Burger R.M., Drlica K. Role of superoxide in catalase-peroxidase-mediated isoniazid action against mycobacteria // Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1998**. Vol.42. No.3. P.709-711.
- [24] Dessen A., Quémard A., Blanchard J.S., Jacobs W.R.Jr., Sacchetti J.C. Crystal structure and function of the isoniazid target of *Mycobacterium tuberculosis* // Science **1995**. Vol.267. P.1638-1641.
- [25] Albert Schatz, 1993). The True Story of the Discovery of Streptomycin. Actinomycetes: Vol. IV, Part 2: 27-39: August, **1993**.
- [26] Johnsson K., Froland W.A., Schultzi P.G. Overexpression, purification, and characterization of the catalase-peroxidase KatG from *Mycobacterium tuberculosis* // The Journal of Biological Chemistry **1997**. Vol.272. No.5. P.2834-2840.
- [27] Детекция мутаций в генах, обуславливающих устойчивость к изониазиду и рифампицину штаммов *M. tuberculosis*, изолированных на территории Казахстана [Текст]: Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия / учредитель Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). – 2010, М.: ООО «Издательский дом „М-Вести”», **2010** – Т. 12, – №2. Приложение 1.
- [28] Raynaud C., Laneelle M.-A., Senaratne R.H., Draper Ph., Laneelle G., Daffe M. Mechanisms of pyrazinamide resistance in mycobacteria: importance of lack of uptake in addition to lack of pyrazinamidase activity // Microbiology **1999**. Vol.145. P.1359-1367.
- [29] Santos L.C. Review: The molecular basis of resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Open Journal of Medical Microbiology 2012. Vol.2. P.24-36.
- [30] Johnson R., Streicher E.M., Louw G.E., Warren R.M., van Helden P.D., Victor Th.C. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Curr. Issues Mol. Biol. **2006**. Vol.8. P.97-112.
- [31] Sreevatsan S., Pan X., Zhang Y., Kreiswirth B.N., Musser J.M. Mutations associated with pyrazinamide resistance in *pncA* of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms // Antimicrob Agents Chemother. **1997**. Vol.41. No.3. P.636-640.
- [32] Wehrli W. Rifampin: Mechanisms of action and resistance // Clinical Infectious Diseases **1983**. Vol.5. No.3. P.407-411.
- [33] Wehrli W., Knüsel F., Schmid K., Staehelin M. Interaction of rifamycin with bacterial RNA polymerase // Proc. Natl. Acad. Sci USA. **1968**. Vol.61. No.2. P.667-673.
- [34] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Высшая школа, 1986. 448с.
- [35] Blanchard J.S. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Annu Rev. Biochem. **1996**. Vol.65. P.215-239.
- [36] Forbes M., Kuck N.A., Peets E.A. Mode of action of ethambutol // J. Bacteriol. **1962**. Vol.84. P.1099-1103.

- [37] Silve G., Valero-Guillen P., Quemard A., Dupont M.A., Daffe M., Laneelle G. Ethambutol inhibition of glucose metabolism in mycobacteria: a possible target of the drug // *Antimicrob Agents Chemother.* **1993**. Vol.37. No.7. P.1536-1538.
- [38] Plinke C., Cox H.S., Kalon S., Doshetov D., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Tuberculosis ethambutol resistance: Concordance between phenotypic and genotypic test results // *Tuberculosis* **2009**. Vol.89. P.448–452.
- [39] Plinke C., Cox H.S., Zarkua N., Karimovich H.A., Braker K., Diel R., Rusch-Gerdes S., Feuerriegel S., Niemann S. embCAB sequence variation among ethambutol-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates without embB306 mutation // *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**. doi:10.1093/jac/dkq120.
- [40] Sharma K., Gupta M., Pathak M., Gupta N., Koul A., Sarangi S., Baweja R., Singh Y. Transcriptional control of the mycobacterial embCAB operon by PknH through a regulatory protein, EmbR, in vivo // *Journal of Bacteriology* **2006**. Vol.188. No.8. P.2936–2944.
- [41] Sreevatsan S., Stockbauer K.E., Pan X., Kreiswirth B.N., Moghazeh S.L., Jacobs W.R., Telenti A., Musser J.M. Ethambutol resistance in mycobacterium tuberculosis: critical role of embB mutations // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**. Vol.41. No.8. P.1677–1681.
- [42] Waksman S.A. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel Lecture, December 12, **1952**.
- [43] Drugs, Microbes, Host-The Elements of Chemotherapy. Ch.12. Foundations in microbiology: Basic Principles, Seventh ed. McGraw-Hill, **2009**. P.347-381.
- [44] World Health Organization/International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World, Fourth Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002–2007. WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: WHO, **2008**.
- [45] Лабинская А.С., Волина Е.Г. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология [Текст]: Книга 1. – М.: БИНОМ, **2008**. – 1080 с.
- [46] Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* **2009**. Vol.13. No.11. P.1320–1330.
- [47] Finken M., Kirschner P., Meier A., Wrede A., Böttger E.C. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot // *Mol Microbiol.* **1993**. Vol.9. No.6. P.1239-1246.
- [48] Cooksey R.C., Morlock G.P., McQueen A., Glickman S.E., Crawford J.T. Characterization of streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1996**. Vol.40. No.5. P.1186–1188.
- [49] Tudo G., Rey E., Borrell S., Alcaide F., Codina G., Coll P., Martin-Casabona N., Montemayor M., Moure R., Orcau A., Salvado M., Vicente E., Gonzalez-Martin J. Characterization of mutations in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the area of Barcelona // *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**. Vol.65. P.2341–2346.
- [50] da Silva P.A., Ainsa J.A. Drugs and Drug Interactions. Chapter 18 in book: *Tuberculosis 2007. From basic science to patient care*. Eds. J.C. Palomino, S.C. Leao, V. Ritacco. **2007**. P.593-633.
- [51] Danilchanka O., Mailaender C., Niederweis M. Identification of a novel multidrug efflux pump of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**. Vol.52. No.7. P.2503-2511.
- [52] Maus C.E., Plikaytis B.B., Shinnick Th.M. Mutation of tlyA Confers Capreomycin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**. Vol.49. No.2. P.571-577.
- [53] Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from georgia and a close relation with mutations in the rrs gene // *Antimicrob. Agents Chemother.* December **2009**. Vol.53. No.12. P.5064-5068.
- [54] Johansen Sh.K., Maus C.E., Plikaytis B.B., Douthwaite S. Capreomycin Binds across the Ribosomal Subunit Interface Using tlyA-Encoded 2'-O-Methylations in 16S and 23S rRNAs // *Molecular Cell* **2006**. Vol. 23. No.2. P.173-182.
- [55] Engström A., Perskvist N., Werngren J., Hoffner S.E., Juréen P. Comparison of clinical isolates and in vitro selected mutants reveals that tlyA is not a sensitive genetic marker for capreomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**. Vol.66. No.6. P.1247-1254.
- [56] Takiff H.E., Salazar L., Guerrero C., Philipp W., Huang W.M., Kreiswirth B., Cole S.T., Jacobs W.R.Jr., Telenti A. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations // *Antimicrob Agents Chemother.* **1994**. Vol.38. No.4. P.773-780.
- [57] Malik S., Willby M., Sikes D., Tsodikov O.V., Posey J.E. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations // *PLoS ONE* **2012**. Vol.7. No.6. e39754.
- [58] Devasia R., Blackman A., Eden S., Li H., Maruri F., Shintani A., Alexander C., Kaiga A., Stratton C.W., Warkentin J., Tang Y.W., Sterling T.R. High proportion of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with novel gyrase polymorphisms and a gyrA region associated with fluoroquinolone susceptibility // *J. Clin. Microbiol.* **2012**. Vol.50. No.4. P.1390-1396.
- [59] Chang K.Ch., Wing Wai Yew W.W., Chan R.Ch.Y. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. doi:10.1093/jac/dkq202.
- [60] Drlica K., Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance // *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**. Vol.3. No.3. P.249-282.
- [61] Vannelli T.A., Dykman A., de Montellano P.R.O. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase // *The Journal of Biological Chemistry* **2002**. Vol.277. No.15. P.12824-12829.
- [62] Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Наглядная фармакология. М.: Мир, **2008**. 384с.
- [63] Nopponpunch V., Sirawaraporn W., Greene P.J., Santi D.V. Cloning and expression of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* dihydropteroate synthase in *Escherichia coli* // *J. Bacteriol.* **1999**. Vol.181. P.6814-6821.
- [64] Rengarajan J., Sasseti Ch.M., Naroditskaya V., Sloutsky A., Bloom B.R., Rubin E.J. The folate pathway is a target for resistance to the drug para-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria // *Molecular Microbiology* **2004**. Vol.53. No.1. P.275-282.

- [65] Zheng J., Rubin E.J., Bifani P., Mathys V., Lim V., Au M., Jang J., Nam J., Dick Th., Walker J.R., Pethe K., Camacho L.R. Para-aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Biol. Chem.* **2013**. Vol.18. P. doi: 10.1074.
- [66] Mathys V., Wintjens R., Lefevre P., Bertout J., Singhal A., Kiass M., Kurepina N., Wang X.M., Mathema B., Baulard A., Kreiswirth B.N., Bifani P. Molecular genetics of para-aminosalicylic acid resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2009**. Vol.53. No.5. P.2100-2109.
- [67] Fivian-Hughes A.S., Houghton J., Davis E.O. *Mycobacterium tuberculosis* thymidylate synthase gene *thyX* is essential and potentially bifunctional, while *thyA* deletion confers resistance to p-aminosalicylic acid // *Microbiology* **2012**. Vol.158. P.308-318.
- [68] Da Silva P.E.A., Palomino J.C. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs // *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**. Vol.66. P.1417-1430.
- [69] Feuerriegel S., Köser C., Trübe L., Archer J., Rüscher Gerdes S., Richter E., Niemann S. Thr202Ala in *thyA* is a marker for the Latin American Mediterranean lineage of the *Mycobacterium tuberculosis* complex rather than para-aminosalicylic acid resistance // *Antimicrob Agents Chemother.* **2010**. Vol.54. No.11. P.4794-4798.
- [70] Дорожкова И.Р., Земскова З.С. «Скрыто протекающая инфекция. М., 1984.с.
- [71] Дорожкова И.Р. Фрейман Г.Е., Абрамова З.П., Левченко Т.Н., Мороз А.М Новая технология для скрининга туберкулеза легких // Российский медицинский журнал. - **2007**. - № 2 - С. 12 -15.
- [72] Керимжанова Б.Ф. Антимикробные препараты, как факторы индукции L- форм микобактерий туберкулеза бычьего вида. Тр. КазНИВИ/ Алма-Ата.-**1986**.-С127-131.
- [73] Керимжанова Б.Ф., Земскова З.С. L- трансформация микобактерий туберкулеза бычьего вида под действием изониазида в профилактической дозе в организме морских свинок // Сб. науч. тр. ЛВИ / Л. - **1989**. - С.77-81.
- [74] Керимжанова Б.Ф. Ультраструктура микобактерий туберкулеза бычьего вида, выделенных из организма животных, подвергнутых химиопрофилактике изониазидом // Вестник с.-х. науки ВАСХНИЛ. – **1991**.
- [75] Использование фторхинолонов в интенсивной фазе лечения впервые выявленных больных с деструктивным туберкулезом легких [Текст]: Проблемы туберкулеза и болезни легких. / учредитель ДВГМУ Дальневосточный Государственный Медицинский Университет. – 2008, Дальневосточный Государственный Медицинский Университет, **2008** – № 10. с. 54-58.
- [76] С. В. Дьяченко Фармакоэпидемиологические основы антибактериальной терапии распространенных заболеваний [Текст]: – Хабаровск: ГОУ ВПО ДВГМУ, **2010**. – 402 с.
- [77] Кошечкин В.А. Туберкулез / В.А. Кошечкин, З.А. Иванова. М., Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, **2007**. — 304 с.
- [78] Соколова Г.Б., Краснов В.А., Рейхруд Т.А., Цыбанев А.А. Новый противотуберкулезный препарат Рифапекс // Антибиотики и химиотерапия, **2009**,54; 1-2. С. 38-41.
- [79] Yuldasheva G.A., Zhidomirov G.M., Leszczynski I., Ilin A.I. // *Journal of Molecular Structure* 1033 (**2013**). P. 321-330.
- [80] Шемякин И.Г., Степаншина В.Н., Низова А.В., Благодатских С.А. Распределение лекарственно-резистентных клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Центральной части России. // Биологические мишени для действия лекарственных препаратов нового поколения. Перспективы интеграции российских ученых в международную кооперацию. Тез. докл. Международной конференции 28-30 марта 2006 г., - Химки, **2006**. - С. 30.
- [81] Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алекс Е.Н., Шевчук Д.В. Фтизиатрия. // Высшая школа, Минск. **2009**. 336с.
- [82] Барри К. Новая тактика борьбы с туберкулезом / К. Барри, М.Чеун // В мире науки. **2009**. № 6. С.56-63.

ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР МЕН ДӘРІЛІК ТҰРАҚТЫЛЫҚ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

А.И. Ильин, Б.Ф. Керимжанова, Р.А. Исламов

Алматы қ. «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ

Түйін сөз: дәрілік тұрақтылық, туберкулез микобактериясы, туберкулезге қарсы препараттар, әсер ету механизімі мен құрылымы, мутация, дәрі-дәрмек әзірлеу.

Аннотация. Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) деректері бойынша әлемде жыл сайын 8-12 млн. жаңа туберкулездің оқиғалары және 3 млн-ға дейін адамдар аталмыш инфекциядан көз жұмғандығы тіркеліп отыр. Орталық Азия елдерінде туберкулез ауруларының ең жоғарғы деңгейі байқалады, соның ішінде Қазақстан 100 мың тұрғынға шаққанда 139 науқастармен үшінші орында тұр. Жүргізіліп жатқан емдеудің тиімсіздігінің бір себебі көптеген, сондай-ақ ауқымды дәрілік тұрақтылықпен инфекцияны қоздырғыштардың (туберкулез микобактериясы) таралу деңгейінің өскені болып табылады. Жұмысымызда туберкулез микобактериясының дәрілік тұрақтылық мәселелері талқыланады. Туберкулез - инфекциялық ауруына қарсы пайдаланылатын бактерияға қарсы препараттар бойынша шолу материалдары ұсынылды; олардың құрылымы, терапевтік белсенділіктің төмендеу себептері мен әсер ету механизімі көрсетілді. Туберкулезге қарсы препараттарға тұрақтылықтың дамуына жауапты гендегі көптеген әртүрлі мутациялар мәселелерін шешуі, сондай –ақ микобактерияның бейімділік өзгермелі және метаболизмнің айналмалы жолдарының болуы қиындайтады. Кейбір препараттарға микобактерияның тұрақтылығына әкелетін морфологиялық өзгеріс рөлі талқыланады. Аталмыш инфекциямен күресуде жаңа бактерияға қарсы заттарды іздестіру қажеттілігі көрсетілді.

А.И. Ильин, председатель правления АО «НЦПП», д.х.н.;

Б.Ф. Керимжанова, зав. лаб. биотехнологии, д.в.н., профессор;

Р.А. Исламов, зав. лаб. фармакологии и токсикологии, к.б.н.

Поступила 15.07.2015 г.

**PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE
IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.reports-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов*
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 11.08.2015.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
15,7 п.л. Тираж 2000. Заказ 4.