

**О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ ВЫЗВАННОГО МУТАЦИЕЙ
В ГЕНАХ KATG И SER315THR**

Usov K.I.

**ABOUT THE MECHANISM OF MDR-TB DEVELOPMENT CAUSED BY MUTATION
IN THE KATG AND SER315THR GENES**

Аннотация. На основе литературных данных проведен анализ основного механизма развития множественной лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* к современным противотуберкулезным препаратам, вызванной мутацией в гене *katG* и *Ser315Thr*.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, туберкулез легких, МЛУ-ТБ.

Abstract. Based on the literature data, the analysis of the main mechanism of the development of *M. Tuberculosis* multidrug resistance to modern anti-tuberculosis drugs caused by a mutation in the *katG* and *Ser315Thr* gene was carried out.

Keywords: anti-tuberculosis drugs, pulmonary tuberculosis, MDR-TB.

В настоящее время, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, 3,4 % новых случаев (туберкулеза) ТБ и 18 % ранее леченых случаев ТБ вызваны множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [1]. Целью данной работы является рассмотрение основного механизма развития лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* к современным противотуберкулезным препаратам, вызванной мутацией в гене *katG* и *Ser315Thr*. Ключом к улучшению диагностики и искоренению лекарственно-устойчивого *M. Tuberculosis* является понимание механизмов резистентности, вырабатываемых *M. Tuberculosis* [3, 4].

В отличие от многих других бактериальных патогенов, *M. tuberculosis*, не приобретает устойчивость к противомикробным препаратам через горизонтально переносимые плазмиды или другие мобильные генетические элементы, точечных посредством геномных делеций, т.е. приобретенные мутации передаются потомству, что приводит к накоплению мутаций в геноме [2, 5-8]. Изониазид является пролекарством и активируется каталазопероксидазой *KatG* (кодируемая как *Rv1908c*) для последующего ингибирования эноил-АСР-редуктазы *InhA* (*Rv1484*) клетки. Основным механизмом устойчивости к изониазиду является мутация в *katG*. При этом наиболее частая *Kat G* мутация (40-94 %) наблюдается в кодоне 315. Мутация *Ser315Thr* приводит к изменению активности фермента без способности активировать изониазид, но сохраняет приблизительно 50 % его активности в комплексе: «каталаза-пероксидаза». Таким образом, измененный комплекс: «каталаза-пероксидаза» обеспечивает высокий уровень устойчивости к изониазиду, сохраняя при этом уровень окислительной защиты, достаточ-

ный для того, чтобы организм мог поддерживать детоксикационную активность против антибактериальных радикалов хозяина [2, 5-10]. В целом механизм развития лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* к различным современным противотуберкулезным препаратам имеет разные точки приложения на геномном уровне и не всегда связан лишь с происходящей мутацией в гене *katG* и Ser315Thr.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global tuberculosis report 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1> (дата обращения 12.12.2021)

2. **Ghajvand H.** Scrutinizing the drug resistance mechanism of multi- and extensively-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: mutations versus efflux pumps. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 May 2; 8:70. doi: 10.1186/s13756-019-0516-4. PMID: 31073401; PMCID: PMC6498538.

3. **Nguyen T.N.** Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. *Front Microbiol*. 2019 Apr 16; 10:794. doi: 10.3389/fmicb.2019.00794. PMID: 31057511; PMCID: PMC6477542.

4. **Munir A.** Identification and Characterization of Genetic Determinants of Isoniazid and Rifampicin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Southern India. *Sci Rep*. 2019 Jul 16;9(1):10283. doi: 10.1038/s41598-019-46756-x. PMID: 31311987; PMCID: PMC6635374.

5. **Liu J.** Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2019 Feb 19; 10:216. doi: 10.3389/fmicb.2019.00216. PMID: 30837962; PMCID: PMC6389670.

6. **Bergval I.** Pre-existing isoniazid resistance, but not the genotype of *Mycobacterium tuberculosis* drives rifampicin resistance codon preference in vitro. *PLoS One*. 2012;7(1): e 29108. doi: 10.1371/journal.pone.0029108. Epub 2012 Jan 3. PMID: 22235262; PMCID: PMC3250395.

7. **McGrath M.** Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1093/jac/dkt364.

8. **Khan M.T.** Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2019 Feb 6;19(1):116. doi: 10.1186/s12879-019-3764-2.

9. **Jeeves R. E.** *Mycobacterium tuberculosis* Is Resistant to Isoniazid at a Slow Growth Rate by Single Nucleotide Polymorphisms in *katG* Codon Ser315. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9): e0138253. doi: 10.1371/journal.pone.0138253. PMID: 26382066; PMCID: PMC4575197.

10. **Brossier F.** Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of *Mycobacterium tuberculosis* with low- and high-level resistance. *J. Clin Microbiol* 44:3659–3664.