

Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить?

А.Г.Наумов , А.В.Павлунин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Резюме

В научном аналитическом обзоре представлена актуальная информация о современном эпидемиологическом статусе по туберкулезу в нашей стране и мире, генетической приспособляемости и эволюционировании *Mycobacterium tuberculosis*. Описаны известные и недавно открытые молекулярные мишени агрессии данного микроорганизма, представлены возможные методические приемы обхода невосприимчивости микобактерии туберкулеза (МБТ) к существующим и разрабатываемым препаратам. **Целью** обзора явилось формирование представления о принципах развития механизмов лекарственной резистентности МБТ, а также способах, позволяющих их преодолеть, с возможностью дальнейшей проработки выбранного направления с привлечением авторитетных научных групп и практической реализацией. **Материалы и методы.** Научный анализ высокоиндексированных международных докладов, статей и клинических протоколов. **Результаты.** Выделены критические биологические маркеры невосприимчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезной терапии, которые защищают от фармакологического вмешательства со стороны человека и не позволяют адекватно санировать очаги воспаления в организме больного. Предложены способы дезинтеграции механизмов лекарственной резистентности, что позволит вывести алгоритмы лечения туберкулезной инфекции на новый уровень. **Заключение.** С учетом изученных молекулярных индикаторов сопротивляемости к стандартизированным и разрабатываемым лекарственным препаратам полученные результаты анализа информации о важности реализации персонализированного подхода в оказании медицинской помощи фтизиатрическим пациентам позволяют углубить и расширить кругозор специалистов, участвующих в борьбе с туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, механизмы, молекулярная биология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Для цитирования: Наумов А.Г., Павлунин А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 100–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108

Mechanisms of development of medicine stability *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win?

Aleksey G. Naumov, , Aleksandr V. Pavlunin

Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

Abstract

The scientific review provides current information on the current epidemiological status of tuberculosis in our country and the world, genetic adaptability and the evolution of *Mycobacterium tuberculosis*. The well-known and recently discovered molecular targets of aggression of this microorganism are described, and possible methods of circumventing the resistance of the Office to existing and developed drugs are presented. **Objective:** to create a scientific analytical review, which allows you to form an idea of the basic principles of development of the mechanisms of drug resistance of *M. tuberculosis*, as well as ways to overcome them with the possibility of further development of the chosen direction with the involvement of reputable scientific groups and practical implementation. **Methods.** scientific analysis of international reports, highly indexed scientific articles and clinical protocols. **Results.** Thanks to the conducted analytical work, critical biological markers of *M. tuberculosis* immunity to anti-tuberculosis therapy were identified, which protect it from pharmacological intervention by the person and do not adequately sanitize the centers of inflammation in the patient's body. Methods have been proposed for disintegrating the mechanisms of drug resistance, which will bring the algorithms for treating tuberculosis infection to a new level. **Conclusion.** The analyzed information will contribute to deepening and expanding the knowledge of specialists involved in the fight against tuberculosis about the importance of implementing a personalized approach in the provision of medical care to TB patients, taking into account the studied molecular indicators of resistance to standardized and developed drugs.

Key words: tuberculosis, drug resistance, mechanisms, molecular biology.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to this publication.

For citation: Naumov A.G., Pavlunin A.V. Mechanisms of development of medicine stability *Mycobacterium tuberculosis*: is there a chance to win? *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 100–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-100-108

Туберкулезная инфекция по праву является одной из главных проблем тысячелетия, сохраняя за собой лидерство в причинах высокого уровня летальности и развития инвалидности среди трудоспособного населения [1]. Только в 2017 г. от туберкулеза скончались > 1,3 млн человек, не инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и > 300 тыс. — с ВИЧ-инфекцией, а заболели > 10 млн человек [2]. Большинство заболевших пациентов проживают

в Китае, Индии, Пакистане, Филиппинах, Бангладеш, Нигерии, Южной Африке и Индонезии [2]. Эти государства относятся к списку 30 стран с самой неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по туберкулезу, в которых сконцентрировано 87 % всех случаев заболеваемости туберкулезом в мире [2]. Благодаря усилиям, предпринятым научной группой под руководством З.Ваксмана (1943–1944), удалось выделить активный аминоциклиновый гли-

козид от *Streptomyces griseus*, обладающий противомикробной активностью по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, — стрептомицин. Спустя 8 лет (1952) получен один из первых синтетических препаратов — гидразид изоникотиновой кислоты — изониазид.

Повсеместное использование появившихся лекарственных средств в виде монотерапии в отсутствие понимания генетической структуры *M. tuberculosis*, которая была раскрыта лишь в 1998 г., привело к формированию вторичной (индуцированной) лекарственной устойчивости (ЛУ), о которой стало известно в 1950-е годы, и резкому снижению эффективности химиотерапии (ХТ).

В середине XX в. синтезированы такие лекарственные средства с противотуберкулезной активностью, как пипразинамид, циклосерин, этамбутол и один из самых высокоактивных антибактериальных препаратов (АБП) группы рифамицинов — рифампицин. В 1980-х гг. появились синтетические производные налидиксовой кислоты — респираторные фторхинолоны, обладающие выраженным бактерицидным действием на микобактерии туберкулеза (МБТ), что позволило специалистам создать схемы лечения больных в виде поликомпонентной терапии, при этом улучшилось фармакологическое воздействие на популяцию возбудителя и организован временный барьер для развития ЛУ.

Спустя > 60 лет после получения стрептомицина на фармакологическом рынке появились только 2 новых лицензированных препарата, созданных специально для борьбы с ЛУ-штаммами МБТ, — бедквилин (2012) и деламанид (2014). Последний лекарственный препарат зарегистрирован только на территории Европейского Союза и не получил широкого распространения даже на территории тех государств, где происходили клинические испытания (Египет, Латвия, КНР) из-за политики владельца лицензии на разработку (корпорация *Otsuka*, Япония).

Только кропотливая работа по изучению особенностей ускользания МБТ от действия противотуберкулезных препаратов (ПТП) приведет к переосмыслению устаревших алгоритмов терапии и созданию более новых, совершенных методов фармакологического воздействия, направленных против генетических мишеней этой хронической инфекции.

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации и мире

Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации в настоящее время стабилизировалась [3]. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации (2017) составила 48,3 на 100 тыс., смертность — 6,5 на 100 тыс. [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2018), в России заболеваемость находится на уровне 60 случаев на 100 тыс. населения, смертность — 7,3 на 100 тыс. Самые низкие показатели заболеваемости (34 на 100 тыс.) и смертности (7,4 на 100 тыс.) в Рос-

сии наблюдались в конце 1980-х — начале 1990-х годов, до момента социально-экономического краха [3]. Огромную долю в заболеваемости данной инфекцией к концу 1990-х годов составили лица, находившиеся в местах лишения свободы. К началу становления Российской Федерации как нового государства среди всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом каждый 4-й являлся заключенным [3].

В 2017 г. каждый 5-й впервые выявленный больной туберкулезом являлся ВИЧ-инфицированным [3]. Туберкулез неизменно остается фактором гибели людей, являющихся носителями ВИЧ-инфекции [4], т. к. при инфицировании ВИЧ дестабилизируется туберкулезная гранулема, а риски прогрессирования патологического процесса увеличиваются в 20 раз [1].

В настоящее время Российская Федерация не вышла из группы 30 стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной ЛУ (МЛУ), занимая 3-е место с 10%-ным показателем всех случаев регистрации больных МЛУ к туберкулезу в мире (на 2-м месте — Китай (13%), на 1-м — Индия (24%)) [2].

В период 1999–2017 г. число бактериовыделителей среди больных туберкулезом с МЛУ в России увеличилось с 6,7 до 27,4% [5, 6]. Среди лиц, состоящих на учете по окончании отчетного периода, увеличилась доля контингента с МЛУ-туберкулезом и бактериовыделением с 23,4% (2008) до впечатляющих 54% (2017) [3, 6, 7]. За период 2009–2017 гг. резко — с 36,9 до 46,4% — возрос показатель регистрации МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных [6].

Финансовая сторона мероприятий, направленных на ликвидацию туберкулеза в России, представлена колоссальной суммой — в 2017 г. выделено практически 85 млрд руб. [3]. Даже с учетом столь объемного финансирования проблему развития и распространения ЛУ решить не удастся — эффективность лечения в РФ по IV, V режимам ХТ (2015) составила 53,5% [6].

В 2017 г. выявлено 10 800 случаев (на 2 786 больше по сравнению с 2016 г.) туберкулеза с широкой ЛУ (ШЛУ) на территории 77 стран, 88% которых находятся в европейском регионе и Юго-Восточной Азии, среди них доминировали 5 государств с наибольшим числом зарегистрированных больных — Российская Федерация ($n = 3\,661$), Беларусь ($n = 525$), Южная Африка ($n = 747$), Украина ($n = 1\,097$) и Индия ($n = 2\,650$) [2].

Виды лекарственной устойчивости

Благодаря возможности развития с определенной частотой хромосомных мутаций в геноме *M. tuberculosis* (в международной практике обозначается как первичная ЛУ) в основном из-за появления однонуклеотидных полиморфизмов [1] возникают штаммы, обладающие природной сопротивляемостью к лекарственным средствам. Но и эти же мутации могут быть отражением антропологическо-

го фактора воздействия на МБТ (вторичная ЛУ), инициируя таким образом искусственный отбор наиболее жизнеспособных, устойчивых и агрессивных МБТ.

Лекарственная резистентность МБТ к самому раннему ПТП – стрептомицину – зарегистрирована в 1948 г. После появления этой информации лечение туберкулеза перепрофилировано с монотерапевтического подхода на поликомпонентную ХТ. Из-за плохой переносимости ХТ, несоответствия дозировок лекарственных препаратов и их низкого качества в научной литературе конца XX в. стали появляться сведения о выраженном риске развития ЛУ к нескольким препаратам 1-й линии – рифампицину и изониазиду [1]. В 2006 г. появились данные о наличии новых штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых не только к изониазиду и рифампицину, но и респираторным фторхинолонам, инъекционным аминогликозидам или гликопептидам (ШЛУ) [1, 8].

Существует мнение [9, 10], что если не препятствовать появлению и развитию МЛУ / ШЛУ-штаммов, то очень скоро мир повсеместно может столкнуться с тотальной ЛУ (ТЛУ) МБТ к препаратам I, II и резервного ряда, при этом смертность от туберкулеза к 2050 г. сможет превзойти таковую от онкологических заболеваний.

Молекулярные механизмы резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Геном классического лабораторного штамма *M. tuberculosis H37Rv* содержит в себе порядка 4,5 млн пар оснований (п. о.), из которых > 4 000 генов несут ответственность за биосинтез белка, из их числа можно особенно выделить 45 *mРНК*-генов, 3 – *pРНК*-генов, 30 – некодирующих *РНК*-генов, 2 – *mРНК*-генов, 13 – псевдогенов [1]. Средняя длина гена – 1 002 п. о. на 1 ген, плотность гена – 0,91 на 1 000 п. о. [11].

По данным *M. McGrath* [12], выделены 2 категории причин, обеспечивающих развитие ЛУ МБТ:

- I – характеризуется особенностью работы клеточных механизмов, например, случайная ошибочная деятельность ДНК-полимераз;
- II – стимуляция развития мутаций за счет внешних факторов воздействия, например, неправильно подобранная комбинация противотуберкулезных АБП.

Спонтанно возникающие мутации под действием ПТП способны стимулировать выработку белков-ферментов, разрушающих лекарственные средства, видоизменять кислотно-основное состояние мишени, при котором ПТП не сможет адекватно работать в созданных условиях. В некоторых ситуациях, даже при правильно подобранной схеме лечения, из-за формирующегося конфликта между используемыми препаратами за счет особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики эффективность данной комбинации будет снижаться и приводить к естественной селекции в сторону устойчивых штаммов МБТ. Указанные сведения подтверждаются в работе *T. Dalton* [13], в которой иллюстрируется расширение

спектра ЛУ *M. tuberculosis* к ПТП у лиц, ранее получавших курсы ХТ. Благодаря деятельности мембранных эффлюкс-помп [14], например, *MmpL5*, МБТ способна активно избавляться от проникающих в нее лекарственных препаратов, даже бедаквилина [1].

Молекулярные механизмы устойчивости к стрептомицину

Стрептомицин относится к АБП аминогликозидового ряда, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении *M. tuberculosis*, нарушая процесс трансляции биосинтеза белка.

Стрептомицин связывается с 16S рРНК и рибосомальным белком S12, которые относятся к малой 30S-субъединице рибосомы, путем взаимодействия с формил-метионил-тРНК, что приводит к некорректному считыванию информации с мРНК [1, 8, 15].

Развитие ЛУ к рифампицину связано с мутациями в генах *rpsL* и *rrs* [1, 8, 15]. Ген *rpsL* состоит из 375 п. о. и обеспечивает кодирование рибосомального белка S12, участвующего в процессе инициации трансляции, ген *rrs* представлен 1 537 п. о. и кодирует 16S рРНК [1]. Следовательно, эти мутации являются основными в механизме резистентности МБТ к стрептомицину в 50–80 % случаев – для *rpsL* [1], а в 20 % случаев – для *rrs* [15].

Доказано, что мутация в гене *gidB* (675 п. о.), кодирующем специфичную для 16S рРНК 7-метилгуанозинметилтрансферазу, может также инициировать невосприимчивость МБТ к данному аминогликозиду [8, 16].

Молекулярные механизмы устойчивости к амикацину, канамицину, капреомицину и виомицину

Амикацин, канамицин, капреомицин и виомицин, так же, как стрептомицин, ингибируют биосинтез белка, связываясь с рибосомой МБТ на границе большой и малой субъединицы, воздействуя таким образом на МБТ бактериостатически. ЛУ МБТ к канамицину и амикацину связана с появлением мутации в положении 1 400 и 1 401 гена *rrs* [8, 15]. Формирование мутаций в генах *thyA* (807 п. о.) и *eis* (1 209 п. о.) вносят свой вклад в сопротивляемость МБТ к канамицину, амикацину, капреомицину и виомицину [1] за счет изменения метилирования 16S и 23S рРНК (для *thyA*) [8, 15] и сверхэкспрессии белка при появлении генетических дефектов в промоторной части *eis*, активность которой контролируется другим геном – *whiB7* [17].

Молекулярные механизмы устойчивости к изониазиду, этионамиду и протионамиду

Изониазид относится к производным гидразида изоникотиновой кислоты и является пролекарством, активным в отношении размножающихся МБТ. При высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие на популяцию микроорганизма. Данному лекарственному средству требуется ферментная активация за счет кодируемой геном *katG* (2 223 п. о.) каталазы-пероксидазы [8, 15], что позволяет изониазиду стать изоникотиновой кислотой и спровоци-

ровать появление высокоактивного окислительного соединения – изоникотинового ацильного радикала, негативно влияющего на молекулярные структуры МБТ [1]. Благодаря направленному действию этого препарата на никотинамид-аденин-динуклеотид (НАДН)-зависимый эноил-ацилнесущий белок, кодируемый *inhA* (810 п. о.), нарушается биосинтез миколовых кислот за счет взаимодействия изониазид-НАД и образования комплекса в виде изониазид-НАД, который тормозит деятельность *inhA* [8, 15].

К одной из основных мутаций, обеспечивающей ЛУ МБТ к данному препарату, относится генетический дефект в 315-м кодоне (S315T) гена *katG* [1], который редуцирует пероксидазную и каталазную функции последнего и ингибирует образование изоникотиновой кислоты, принимающей активное участие в образовании аддукта изониазид-НАД.

На 2-м месте по частоте мутаций встречается мутация в промоторной зоне *inhA* или (реже) – в активном центре *inhA*, проявляющаяся в виде чрезмерной экспрессии *inhA*, снижая сродство кодируемого им белка к аддукту изониазид-НАД [1, 8].

Зарегистрированные мутации в дополнительных генах – *kasA*, *mabA*, *dfra* [8] могут также обуславливать невосприимчивость МБТ к изониазиду. Ранее считалось, что развитие генетических дефектов в гене *ahpC*, кодирующем редуктазу, являлось признаком сопротивляемости МБТ к окислительным соединениям, создаваемым изониазидом, но теперь мутации в гене *ahpC* относятся к ряду компенсаторных и не приводят к развитию лекарственной резистентности [8].

В некоторых случаях при наличии ЛУ МБТ к изониазиду, которая характеризовалась мутациями в гене *inhA*, отмечалась перекрестная невосприимчивость к другому ПТП – этионамиду, который воздействует на одну и ту же мишень [18].

Этионамид (2-этилпиридин-4-карботиоамид) и протионамид (2-пропил-4-пиридинкарботиоамид) схожи по структуре и активности между собой [15] и близки к изониазиду, относятся к производным изоникотиновой кислоты [1] и оказывают влияние на МБТ бактериостатически. Этионамиду необходим переход из состояния пролекарства в его активную форму за счет активации микобактериальной ФАД-зависимой монооксигеназой, которая кодируется геном *ethA* [15, 19], тем самым запускается алгоритм ингибирования образования миколовых кислот с помощью нарушения деятельности НАДН-зависимого эноилацилнесущего белка [8, 15, 20]. Поэтому при появлении мутации в гене *inhA* ЛУ МБТ развивается не только к изониазиду, но и к этионамиду.

Наиболее приоритетными мутациями, защищающие МБТ от действия этионамида, являются мутации в генах *ethA/etaA* и *ethR* [1, 8].

Молекулярные механизмы устойчивости к пирозинамиду

Пирозинамид относится к препаратам 1-го ряда, который входит в схемы терапии лекарственно-чувствительного и лекарственно-резистентного тубер-

кулеза, обеспечивая формирование бактериостатического эффекта. Благодаря деятельности гена *pncA* (кодирование пирозинамидазы) МБТ пирозинамид превращается в свою активную форму – пирозиную кислоту [8, 15], которая нарушает мембранный потенциал МБТ [15], ингибируя гены *RpsA* (связывание с рибосомный белком S1) [1] и *PanD* (синтез кофермента и пантотеновой кислоты) [21, 22]. Повреждение клеточных процессов *M. tuberculosis* также может быть связано с образованием высокоакцепторной (протонированной) пирозиновой кислоты [8, 22, 23].

Мутации в гене *pncA* являются биомаркерами ЛУ МБТ к пирозинамиду [24, 25].

Недавно открытые мутации в генах *Rv3596c* (*clpC1*, кодирование аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимой АТФазы), *Rv2783c* (кодирование бифункционального фермента), *panD* способствуют невосприимчивости МБТ к пирозиновой кислоте [1].

Молекулярные механизмы устойчивости к этамбутолу

Под влиянием этамбутола ингибируется деятельность арабинозил-трансферазы (кодируется геном *embB*), которая участвует в образовании арабиногалактана, являющегося структурным компонентом клеточной стенки МБТ, что способствует развитию бактериостатического эффекта на возбудителя за счет аккумуляции промежуточного продукта этамбутола – D-арабинофуранозила-P-декапrenoла [1, 8, 15].

Возникновение мутаций в генах *embC* (3 285 п. о.) и *embB* (3 297 п. о.) приводит к ЛУ МБТ к этамбутолу [1, 26, 27].

По результатам исследований [28–30] установлено, что появление мутаций в гене *ubiA*, кодирующего декапренилфосфорил-5-фосфорибоз-синтазу (биосинтез арабиногалактана), приводит к невосприимчивости *M. tuberculosis* к схеме лечения, включающей в себя декстро-2,2'-этилендиимин-ди-1-бутанол (этамбутол).

Молекулярные механизмы устойчивости к рифампицину

Рифампицин связывается с β-субъединицей РНК-полимеразы (кодируется геном *rpoB*), ингибируя деятельность мРНК МБТ [1, 8]. Мутации в гене *rpoB*, особенно в кодонах 531, 526 и 516, приводят к развитию ЛУ МБТ к рифампицину [31, 32]. Если мутация зарегистрирована в 531-м кодоне – высока вероятность невосприимчивости МБТ не только к рифампицину, но и к другому рифамицину – рифабутину [32, 33]. Недавно идентифицированные «компенсаторные» мутации в содружественных генах *rpoC* и *rpoA* позволяют МБТ реактивировать деятельность своих РНК-полимераз в ответ на негативное воздействие рифампицина на ее внутриклеточные процессы, при этом значительно увеличивается риск развития МЛУ-штаммов [11, 34, 35].

Молекулярные механизмы устойчивости к фторхинолонам

В лечении ЛУ-туберкулеза фторхинолоны играют очень важную роль, т. к. они обладают бактерицид-

ным действием на МБТ путем ингибирования ДНК-гиразы (топоизомераза тип II), кодируемой генами *gyrA* и *gyrB*, которая принимает участие в сверхспирализации ДНК [8].

Генетические дефекты в генах *gyrA* (2 517 п. о.) и *gyrB* (2 028 п. о.) стимулируют развитие лекарственной резистентности МБТ к фторхинолонам [1, 8].

При наличии мутации Asn533Thr в гене *gyrB* наблюдалось сохранение чувствительности к офлоксацину, но с устойчивостью к моксифлоксацину, который относится к наиболее современным поколениям фторхинолонов [1]. В исследовании [36] указывается на обнаружение среди устойчивых к ПТП штаммов МБТ ранее неизвестных белков (Rv1636, Rv1827, Rv2623), которые экспрессировались в присутствии офлоксацина и моксифлоксацина, вероятно, с целью недопущения повреждения собственных структур [36]. По данным [37], у некоторых штаммов МБТ с устойчивостью к фторхинолонам мутации в генах *gyrA* и *gyrB* не обнаруживались, что говорит о возможном наличии альтернативных механизмов сопротивления к данным лекарственным препаратам. С помощью эффлюкс-белка MfpA *M. tuberculosis* может бороться с воздействием на нее фторхинолонов и развивать к ним устойчивость [15].

Молекулярные механизмы устойчивости к парааминосалициловой кислоте

Парааминосалициловая кислота (ПАСК) относится к пролекарствам. Активируясь под воздействием ряда ферментов МБТ, таких как дигидрофолатсинтаза и дигидрофолатредуктаза, она ингибирует синтез фолиевой кислоты (необходима для продукции метионина, глицина, пуринов) путем образования специфического антиметаболита, поражающего дигидрофолатредуктазу (бактериостатический эффект); при воздействии ПАСК также может нарушаться процесс обмена железа у *M. tuberculosis* [1, 38].

Доказана роль развития ЛУ с появлением мутаций в генах *thyA* [39], *folC* и *dfrA* [40]. При исследовании штаммов МБТ, среди которых наблюдалась невосприимчивость к ПАСК, лишь только в 1/3 случаев регистрировались мутации в *thyA* [1, 8, 15], что обуславливает необходимость дальнейших исследований и поиска новых генетических маркеров резистентности.

Молекулярные механизмы устойчивости к циклосерину, теризидону

Циклосерин (D-4-амино-3-изоксазолидинон) наравне с теризидоном (содержит в своей структуре 2 молекулы циклосерина) относятся к группе лекарственных препаратов, используемых для лечения МЛУ / ШЛУ-туберкулеза. Механизм действия циклосерина до конца не изучен [1]. Принято считать, что под влиянием циклосерина или теризидона ингибируется D-аланин-рацемаза и D-аланин-лигаза [15], происходит нарушение синтеза пептидогликана, который участвует в построении клеточной стенки МБТ, развивается бактериостатический эффект.

По данным G.A.Prosser [41], главной мишенью для циклосерина является D-аланинлигаза. Пока что единое мнение о мутациях в генах МБТ, которые приводят к развитию ЛУ к этим 2 препаратам, отсутствует [1, 15]. В работе [42] указывается, что точечные мутации в гене *cusA* (кодирование D-аланинового переносчика) приводили к развитию циклосериновой резистентности у штамма *M. bovis*. По данным [43], ЛУ к циклосерину у *M. tuberculosis* может быть связана с мутациями в гене *ald* (кодирование L-аланиндегидрогеназы).

Молекулярные механизмы устойчивости к линезолиду, сугезолиду

Линезолид и сугезолид относятся к группе оксазолидионов, синтетических АБП, получивших одобрение для использования во фтизиатрической практике с целью борьбы с ЛУ-штаммами *M. tuberculosis* [8, 15]. Они способствуют ингибированию биосинтеза белка МБТ, связываясь с рибосомальной субъединицей 50S [1, 8, 15]. Мутационные изменения МБТ, возникающие в генах *rrl* (3 138 п. о., кодирование 23S рРНК) и *rplC* (654 п. о., кодирование 50S рибосомального L3-белка), связаны с появлением лекарственной невосприимчивости к этим препаратам [15, 44, 45].

По данным M.M.Islam [46], мутации, зарегистрированные в указанных генах, ответственны лишь за 29,4 % случаев устойчивости к линезолиду, соответственно, требуется более детальное изучение остальных механизмов резистентности.

Молекулярные механизмы устойчивости к клоfazимину

Окончательные данные о принципах действия этого лекарственного средства на МБТ отсутствуют. Считается, что он разрушает клеточную стенку МБТ [1, 8], а также препятствует выработке АТФ [15], ингибируя НАДН-дегидрогеназу.

Существует точка зрения о мутациях, обеспечивающих ЛУ МБТ к клоfazимину, развивающихся в регуляторе транскрипции Rv0678 и характеризующих основной механизм резистентности к данному препарату [1, 15], связанной с повышением активности эффлюкс-помпы (MmpL5).

Молекулярные механизмы устойчивости к бедаквилину, деламаниду, претоманиду (РА-824)

Бедаквилин, доказавший свою активность в отношении размножающихся и персистирующих МБТ, в т. ч. при МЛУ, относится к новому классу АБП — диарилхинолинам [8, 15]. Бедаквилин ингибирует АТФ-синтазу *M. tuberculosis*, что приводит ее к гибели, обеспечивая бактерицидный эффект.

Лекарственная резистентность *M. tuberculosis* к бедаквилину связана с появлением мутаций в гене *atpE*, кодирующем С-субъединицу F1F0-АТФ-синтазы [8, 15], предотвращая взаимодействие данного препарата с его мишенью [47].

Предполагается [1], что генетические дефекты в гене *bpQ* (Rv1305) играют определенную роль

в лекарственной невосприимчивости МБТ к бедаквилину наравне с мутациями в генах, кодирующих трансмембранную помпу MmpL5.

Деламанид относится к совершенно новому классу синтетических лекарственных средств — дигидронитроимидазолам. Данное средство обладает бактерицидным свойством в отношении чувствительных и лекарственно-резистентных штаммов *M. tuberculosis* как *in vitro*, так и *in vivo* [8], ингибируя биосинтез миколовых кислот.

Зарегистрированные мутации в генах *fgd1* (кодирование F420-зависимой глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и *fbiA* обуславливают невосприимчивость популяции МБТ к деламаниду [48]. К этому списку генов, в которых могут быть найдены генетические дефекты, предопределяющие устойчивость к деламаниду, также относятся *ddn*, *fbiB* и *fbiC* [15].

Претоманид (РА-824) является производным нитроимидазола. Он активен в отношении МБТ, находящихся в состоянии покоя и активного деления [1]. Претоманид ингибирует биосинтез белковых и липидных структур клеточной стенки МБТ. Под воздействием деазафлафин-F420-зависимой нитратредуктазы МБТ происходит образование 3 активных метаболитов претоманида, оказывающих пагубное влияние на *M. tuberculosis* [15]. Стоит отметить, что ЛУ к претоманиду, наравне с деламанидом, связана с развитием мутаций в генах *fgd1* и *ddn* [15], т. е. в перспективе эти мутации могут служить индикатором перекрестной резистентности. В настоящее время нет окончательных сведений о дополнительных молекулярных маркерах устойчивости к деламаниду и претоманиду [1].

Молекулярные механизмы устойчивости к SQ-109

SQ-109 (1,2-этилендиамин) является синтетическим аналогом этамбутола [15], нарушающим синтез миколовых кислот, принимающих участие в построении клеточной стенки МБТ за счет ингибирующего воздействия на эффлюкс-белок MmpL3 [49].

SQ-109 активен в отношении делящихся и персистирующих *M. tuberculosis* [50]. Мутации в гене *mmpL3*, который кодирует данный белок, способствуют развитию лекарственной резистентности к SQ-109 [49].

Молекулярные механизмы устойчивости к бензотиазинам (BTZ-043, PBTZ169)

BTZ-043 и PBTZ169 относятся к разрабатываемым медикаментозным средствам борьбы с МБТ нового класса — бензотиазинам [8].

Считается, что PBTZ169, в отличие от BTZ-043, более безопасен и обладает лучшей активностью против *M. tuberculosis* [51]. Уникальность бензотиазинонов заключается в механизме их действия — данные вещества нарушают процесс биосинтеза арабинана, принимающего участие в формировании клеточной стенки МБТ [8, 52]. При проникновении данного химического вещества происходит его восстановление до нитросоединения, которое участвует в ингибировании деятельности генов *Rv3790 (dprE1)*

и *Rv3791 (dprE2)* [8, 51], отвечающих за образование белков-катализаторов реакции эпимеризации декапренилфосфорилрибозы в декапренилфосфорил арабинозу, благодаря чему и реализуется его противотуберкулезное действие.

В настоящее время четких данных об идентифицированных маркерах ЛУ *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам данного класса не представлено [1, 8].

Возможные пути преодоления лекарственной резистентности

Неопровержимый повсеместный рост ЛУ *M. tuberculosis* к известным и разрабатываемым препаратам подталкивает специалистов к реструктуризации взглядов на правила борьбы с этой инфекцией; при этом появляются труднорешаемые задачи в виде необходимости создания более перспективных схем терапии этого инфекционного заболевания. Немаловажную роль в их разрешении играет принцип, характеризующийся корректным подходом к выбору таргетированного лекарственного средства, используемого в комбинации, для попытки преодоления спонтанной либо индуцированной лекарственной невосприимчивости. По данным *C.Sala* [53] и *B.Lechartier* [54], борьба с механизмами лекарственной нечувствительностью МБТ должна быть рассмотрена с позиций разработки противотуберкулезных АБП — от структурной (молекулярной) мишени *M. tuberculosis* к созданию комплементарного соединения и наоборот.

В первом случае достигнуть установленных индикаторов не удалось, т. к. исследуемые взаимодействия между мишенью и подбираемым веществом осуществлялись в условиях *in vitro*, в отличие от этапа *in vivo*, при котором условия взаимодействия этой связки кардинально менялись [55].

Наиболее эффективным вариантом, благодаря которому получены наиболее известные ПТП, в осуществлении элиминации МБТ и преодолении ЛУ оказался алгоритм, заключающийся в создании комплементарного соединения к структурной мишени микроорганизма (клеточный отбор на лабораторных культурах *M. tuberculosis*) [55] с последующим проведением доклинических и клинических испытаний. Придерживаясь этого направления, ряд исследовательских групп разрабатывают новые режимы ХТ (NiX-ТВ, ZeNix, NExT), которые позволят существенно снизить бремя МЛУ / ШЛУ *M. tuberculosis* [2].

К одним из перспективных технологических аспектов борьбы против ЛУ-штаммов *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам относятся ингибирование особых биологических компонентов МБТ, ответственных за внутриклеточный мессенджеринг, благодаря которому поддерживается постоянство внутренней среды МБТ, — серинтреониновых протеинкиназ [56–59] и ингибирование малат-синтазы *M. tuberculosis*, принимающей участие в регуляции глиоксилатного цикла [60], необходимого для метаболизма жирных кислот. Эти разработки поз-

волят скорректировать путь в преодолении механизмов резистентности туберкулезной инфекции к ХТ.

Заключение

В XXI в. мировое здравоохранение столкнулось с одной из важнейших проблем тысячелетия — отсутствием положительного отклика к исходу заболевания на проводимое антимикробное лечение. Причины развившейся ситуации связаны с адаптацией микроорганизмов к медикаментам за счет некорректного подбора терапии, отсутствия настойчивости к риску формирования резистентности, пренебрежения дополнительными методами исследования, что в итоге привело к селекции и преобладанию нечувствительных штаммов микробной флоры.

МБТ «научилась» качественно противостоять существующим методам фармакологического воздействия, не только развил ЛУ, но и осуществляя передачу генетической информации об этих особенностях резистентности своим последующим генерациям. Если же допустить дальнейшее распространение и совершенствование механизмов ЛУ *M. tuberculosis*, тогда маловероятно, что человечество сможет достичь установленных индикаторов ВОЗ (2018) в сокращении смертности и заболеваемости туберкулезом к 2030 г. на 90 и 80 % соответственно.

Благодаря достигнутым успехам в молекулярной биологии и фармакологии мировому сообществу удалось создать кластер знаний о механизмах, препятствующих успешному излечению больного туберкулезом, и методах их преодоления.

Но даже при перечисленных достижениях ЛУ *M. tuberculosis* не может быть окончательно побеждена. По мере развития технологий и обновления знаний обнаруживаются новые молекулярные мишени, обуславливающие ранее неизвестные принципы защиты МБТ от ПТП. Ускорения процессов стратегического развертывания новых инструментов против МЛУ / ШЛУ / ТЛУ в мире и Российской Федерации можно будет добиться путем привлечения внимания к данной проблеме со стороны ведущих научных учреждений мира, государственных органов и меценатов.

Литература / References

1. Nameed H.M.A., Islam M.M., Chnotaray C. et al. Molecular targets related drug resistance mechanism in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* strains. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 114. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00114.
2. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>.
3. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96 (8): 5–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. / Nechaeva O.B. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).
4. Lewis M.J., Sloan D.J. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015; 11: 779–791. DOI: 10.2147/TCRM.S71076.
5. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2016 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Epidemic situation with regard to tuberculosis in Russia]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2016. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
6. Нечаева О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2017 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Epidemic situation with regard to tuberculosis in Russia]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2017. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
7. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации. ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. Аналитические обзоры по туберкулезу. Данные за 2017 год. Доступно на: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> / Nechaeva O.B. [Key indicators for tuberculosis in the Russian Federation]. Central Research Institute of Health Organization and Informatization. Analytical reviews on tuberculosis. 2017. Available at: <https://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra/analiticheskie-obzory.html> (in Russian).
8. Palomino J.C., Martin A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics* (Basel). 2014; 3 (3): 317–340. DOI: 10.3390/antibiotics3030317.
9. Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The goal threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015; 6: 22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.
10. Furin J., Brigden G., Lessem E. et al. Global progress and challenges in implementing new medications for treating multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22 (3): e151430. DOI: 10.3201/eid2203.151430.
11. de Vos M., Müller B., Borrell S. et al. Putative compensatory mutations in the *rpoC* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* are associated with ongoing transmission. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 52 (2): 827–832. DOI: 10.1128/AAC.01541-12.
12. McGrath M., Gey van Pittus N.C., van Heiden P.D. et al. Mutation rate and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (2): 292–302. DOI: 10.1093/jac/dkt364.
13. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S. et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380 (9851): 1406–1417. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60734-X.
14. Machado D., Couto I., Perdigão J. et al. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e34538. DOI: 10.1371/journal.pone.0034538.

15. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (11): 1276–1289. DOI: 10.5588/ijtld.15.0389.
16. Perdigão J., Macedo R., Machado D. et al. GidB mutation as a phylogenetic marker for Q1 cluster *Mycobacterium tuberculosis* isolates and intermediate-level streptomycin resistance determinant in Lisbon, Portugal. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20 (5): 278–284. DOI: 10.1111/1469-0691.12392.
17. Campbell P.J., Morlock G.P., Sikes R.D. et al. Molecular detection of mutations associated with first- and second-line drug resistance compared with conventional drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (5): 2032–2041. DOI: 10.1128/AAC.01550-10.
18. Machado D., Perdigão J., Ramos J. et al. High-level resistance to isoniazid and ethionamide in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* of the Lisboa family is associated with *inhA* double mutations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (8): 1728–1732. DOI: 10.1093/jac/dkt090.
19. Grant S.S., Wellington S., Kawate T. et al. Baeyer–Villiger monooxygenases EthA and MymA are required for activation of replicating and non-replicating *Mycobacterium tuberculosis* inhibitors. *Cell Chem. Biol.* 2016; 23 (6): 666–677. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.05.011.
20. Mori G., Chiarelli L.R., Riccardi G., Pasca M.R. New prodrugs against tuberculosis. *Drug Discov. Today.* 2017; 22 (3): 519–525. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.006.
21. Zhang S., Chen J., Shi W. et al. Mutations in *panD* encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microbes Infect.* 2013; 2 (1): e34. DOI: 10.1038/emi.2013.38.
22. Shi W., Chen J., Feng J. et al. Aspartate decarboxylase (PanD) as a new target of pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Microbes Infect.* 2014; 3 (1): e58. DOI: 10.1038/emi.2014.61.
23. Njire M., Tan Y., Mugweru J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: review and update. *Adv. Med. Sci.* 2016; 61 (1): 63–71. DOI: 10.1016/j.advms.2015.09.007.
24. Xia Q., Zhao L.L., Li F. et al. Phenotypic and genotypic characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Zhejiang, China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59 (3): 1690–1695. DOI: 10.1128/AAC.04541-14.
25. Xu P., Wu J., Yang C. et al. Prevalence and transmission of pyrazinamide resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China. *Tuberculosis* (Edinb.). 2016; 98: 56–61. DOI: 10.1016/j.tube.2016.02.008.
26. Yoon J.H., Nam J.S., Kim K.J., Ro Y.T. Simple and rapid discrimination of *embB* codon 306 mutations in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates by a real-time PCR assay using an LNA-TaqMan probe. *J. Microbiol. Methods.* 2013; 92 (3): 301–306. DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.014.
27. Moure R., Español M., Tudó G. et al. Characterization of the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Barcelona and rapid detection of main mutations related to ethambutol resistance using a low-density DNA array. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (4): 947–954. DOI: 10.1093/jac/dkt448.
28. Tye G.J., Lew M.H., Choong Y.S. et al. Vaccines for TB: Lessons from the past translating into future potentials. *J. Immunol. Res.* 2005; 2015: 916780. DOI: 10.1155/2015/916780.
29. Safi H., Lingaraju S., Amin A. et al. Evolution of high-level ethambutol-resistant tuberculosis through interacting mutations in decaprenylphosphoryl- β -D-arabinose biosynthetic and utilization pathway genes. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1190–1197. DOI: 10.1038/ng.2743.
30. He L., Wang X., Cui P. et al. UbiA (Rv3806c) encoding DPPR synthase involved in cell wall synthesis is associated with ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis* (Edinb.). 2015; 95 (2): 149–154. DOI: 10.1016/j.tube.2014.12.002.
31. Ocheretina O., Escuyer V.E., Mabou M.M. et al. Correlation between genotypic and phenotypic testing for resistance to rifampin in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Haiti: investigation of cases with discrepant susceptibility results. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e90569. DOI: 10.1371/journal.pone.0090569.
32. Thirumurugan R., Kathirvel M., Vallayachari K. et al. Molecular analysis of *rpoB* gene mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by multiple allele specific polymerase chain reaction in Puducherry, South India. *J. Infect. Public Health.* 2015; 8 (6): 619–625. DOI: 10.1016/j.jiph.2015.05.003.
33. Mboowa G., Namaganda C., Ssengooba W. Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of *rpoB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using Xpert® MTB/RIF in Kampala, Uganda: a retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 481. DOI: 10.1186/1471-2334-14-481.
34. Comas I., Borrell S., Roetzer A. et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nat. Genet.* 2012; 44 (1): 106–110. DOI: 10.1038/ng.1038.
35. Brandis G., Hughes D. Genetic characterization of compensatory evolution in strains carrying *rpoB* Ser531Leu, the rifampicin resistance mutation most frequently found in clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (11): 2493–2497. DOI: 10.1093/jac/dkt224.
36. Lata M., Sharma D., Kumar B. et al. Proteome analysis of ofloxacin and moxifloxacin induced *mycobacterium tuberculosis* isolates by proteomic approach. *Protein Pept. Lett.* 2015; 22 (4): 362–371. DOI: 10.2174/0929866522666150209113708.
37. Alvarez N., Zapata E., Mejia G.I. et al. The structural modeling of the interaction between levofloxacin and the *Mycobacterium tuberculosis* gyrase catalytic site sheds light on the mechanisms of fluoroquinolones resistant tuberculosis in Colombian clinical isolates. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 367268. DOI: 10.1155/2014/367268.
38. Zheng J., Rubin E.J., Bifani P. et al. para-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (32): 23447–23456. DOI: 10.1074/jbc.M113.475798.
39. Meumann E.M., Globan M., Fyfe J.A. et al. Genome sequence comparisons of serial multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates over 21 years of infection in a single patient. *Microb. Genom.* 2015; 1 (5): e000037. DOI: 10.1099/mgen.0.000037.
40. Zhao F., Wang X.D., Erber L.N. et al. Binding pocket alterations in dihydrofolate synthase confer resistance to para-aminosalicylic acid in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (3): 1479–1487. DOI: 10.1128/AAC.01775-13.
41. Prosser G.A., de Carvalho L.P. Metabolomics reveal D-alanine:D-alanine ligase as the target of D-cycloserine in *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013; 4 (12): 1233–1237. DOI: 10.1021/ml400349n.

42. Chen J.M., Uplekar S., Gordon S.V., Cole S.T. A point mutation in *cycA* partially contributes to the D-cycloserine resistance trait of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *PLoS One*. 2012; 7 (8): e43467. DOI: 10.1371/journal.pone.0043467.
43. Desjardins C.A., Cohen K.A., Munsamy V. et al. Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate *ald* in D-cycloserine resistance. *Nat. Genet.* 2016; 48 (5): 544–551. DOI: 10.1038/ng.3548.
44. Makafe G.G., Cao Y., Tan Y. et al. Role of the Cys154Arg substitution in ribosomal protein L3 in oxazolidinone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60 (5): 3202–3206. DOI: 10.1128/AAC.00152-16.
45. Zhang S., Chen J., Cui P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* mutations associated with reduced susceptibility to linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60 (4): 2542–2544. DOI: 10.1128/AAC.02941-15.
46. Islam M.M., Hameed H.M.A., Mugweru J. et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. *J. Genet. Genomics.* 2017; 44 (1): 21–37. DOI: 10.1016/j.jgg.2016.10.002.
47. Segala E., Sougakoff W., Nevejsans-Chauffour A. et al. New mutations in the mycobacterial ATP synthase: New insights into the binding of the diarylquinoline TMC207 to the ATP synthase C-ring structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2326–2334. DOI: 10.1128/AAC.06154-11.
48. Bloemberg G.V., Keller P.M., Stucki D. et al. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (20): 1986–1988. DOI: 10.1056/NEJMc1505196.
49. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D.B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (4): 1797–1809. DOI: 10.1128/AAC.05708-11.
50. Li W., Upadhyay A., Fontes F.L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (11): 6413–6423. DOI: 10.1128/AAC.03229-14.
51. Makarov V., Lechartier B., Zhang M. et al. Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (3): 372–383. DOI: 10.1002/emmm.201303575.
52. Kolly G.S., Boldrin F., Sala C. et al. Assessing the essentiality of the decaprenyl-phospho-D-arabinofuranose pathway in *Mycobacterium tuberculosis* using conditional mutants. *Mol. Microbiol.* 2014; 92 (1): 194–211. DOI: 10.1111/mmi.12546.
53. Sala C., Hartkoorn R.C. Tuberculosis drugs: new candidates and how to find more. *Future Microbiol.* 2011; 6 (6): 617–633. DOI: 10.2217/fmb.11.46.
54. Lechartier B., Rybniker J., Zumla A., Cole S. Tuberculosis drug discovery in the post-post-genomic era. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (2): 158–168. DOI: 10.1002/emmm.201201772.
55. Cooper C.B. Development of *Mycobacterium tuberculosis* whole cell screening hits as potential antituberculosis agents. *J. Med. Chem.* 2013; 56 (20): 7755–7760. DOI: 10.1021/jm400381v.
56. Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б., Даниленко В.Н. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции. *Генетика*. 2014; 50 (8): 885–908. DOI: 10.7868/S0016675814080050. / Prozorov A.A., Fedorova I.A., Bekker O.B., Danilenko V.N. [The virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic control, new conceptions]. *Genetika*. 2014; 50 (8): 885–908. DOI: 10.7868/S0016675814080050 (in Russian).
57. Cousin C., Derouiche A., Shi L. et al. Protein-serine/threonine/tyrosine kinases in bacterial signaling and regulation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2013; 346 (1): 11–19. DOI: 10.1111/1574-6968.12189.
58. Forrellad M.A., Klepp L.I., Gioffre A. et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*. 2013; 4 (1): 3–66. DOI: 10.4161/viru.22329.
59. Canova M.J., Molle V. Bacterial serine/threonine protein kinases in host-pathogen interactions. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (14): 9473–9479. DOI: 10.1074/jbc.R113.529917.
60. Puckett S., Trujillo C., Wang Z. et al. Glyoxylate detoxification is an essential function of malate synthase required for carbon assimilation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 114 (11): e2225–2232. DOI: 10.1073/pnas.1617655114.

Поступила 15.03.19
Received: March 15, 2019

Информация об авторах / Author information

Наумов Алексей Георгиевич – ассистент кафедры фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 432-85-92; e-mail: naumovag@pimunn.ru
Aleksey G. Naumov, Teaching assistant, I.S.Nikolaev Department of Phthisiology, Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 432-85-92; e-mail: naumovag@pimunn.ru

Павлунин Александр Васильевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 432-85-92; e-mail: pavluninav@yandex.ru

Aleksandr V. Pavlunin, Doctor of Medicine, Professor, Head of I.S.Nikolaev Department of Phthisiology named after Privolzhskiy Federal Research Medical University, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (831) 432-85-92; e-mail: pavluninav@yandex.ru