



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО РЯДА В ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЁЗА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ И ПРЕОДОЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Жумаев Мухтор Фатуллаевич

Бухарский государственный медицинский институт, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, Бухара, Узбекистан
Заведующей кафедрой, старший преподаватель, PhD
jumayev.muxtor@bsmi.uz
<https://doi.org/10.5281/zenodo.17802415>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 25-noyabr 2025 yil
Ma'qullandi: 28-noyabr 2025 yil
Nashr qilindi: 30-noyabr 2025 yil

KEYWORDS

Возбудитель туберкулёза, *Mycobacterium tuberculosis*, обладает уникальной клеточной стенкой, богатой липидами (миколовыми кислотами),

ABSTRACT

Распространение туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) представляет собой глобальную угрозу здравоохранению. Препараты второго ряда (ПВР) являются основой терапии таких форм заболевания, однако их эффективность ограничена токсичностью и сложностью режимов приёма. Успех терапии напрямую зависит от понимания молекулярных механизмов действия этих препаратов, которые направлены на уникальные биохимические процессы клетки *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Данный обзор детально анализирует ключевые механизмы действия основных групп ПВР: фторхинолонов, инъекционных препаратов (аминогликозидов и капреомицина), а также пероральных бактериостатических средств. Особое внимание уделено молекулярным мишеням, механизмам развития устойчивости и стратегиям преодоления резистентности на основе понимания этих процессов.

Введение

Возбудитель туберкулёза, *Mycobacterium tuberculosis*, обладает уникальной клеточной стенкой, богатой липидами (миколовыми кислотами), что обуславливает её низкую проницаемость и природную устойчивость ко многим антибиотикам [1]. Препараты первого ряда (изониазид, рифампицин и др.) высокоэффективны против лекарственно-чувствительных штаммов, но широкое и часто некорректное их применение привело к селекции устойчивых форм. МЛУ-ТБ определяется как устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину, а ШЛУ-ТБ дополнительно включает устойчивость к фторхинолонам и одному из инъекционных ПВР [2].

Препараты второго линии, будучи менее эффективными и более токсичными, чем препараты первого ряда, нацелены на альтернативные, но не менее жизненно важные биологические пути в микобактерии.

1. Фторхинолоны: ингибирование репликации ДНК

Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) являются краеугольным камнем терапии МЛУ-ТБ. По механизму действия они относятся к ингибиторам ДНК-гиразы (топоизомеразы II).

Молекулярная мишень: ДНК-гираза – фермент, состоящий из двух субъединиц GyrA и двух субъединиц GyrB. Его основная функция – введение отрицательных супервитков в ДНК, что необходимо для репликации и транскрипции [3].

Механизм действия: Фторхинолоны образуют стабильный тройной комплекс «фермент-ДНК-препарат». Связываясь преимущественно с субъединицей GyrA, они стабилизируют одностранные разрывы в молекуле ДНК, которые образуются в процессе работы гиразы. Это предотвращает повторное ligation (сшивание) разорванных цепей ДНК, что приводит к фрагментации хромосомы и гибели бактериальной клетки [4]. Таким образом, фторхинолоны проявляют бактерицидную активность.

Механизмы устойчивости: Основным механизмом резистентности – точечные мутации в гене *gyrA*, особенно в так называемом «кворум-резистентном регионе» (QRDR). Мутации в кодонах 90, 91 и 94 приводят к изменению конформации сайта связывания препарата, снижая его аффинность [5]. Реже встречаются мутации в гене *gyrB*. Дополнительные механизмы включают активацию эффлюкс-помп, которые выводят препарат из клетки.

2. Инъекционные препараты: нарушение синтеза белка

К этой группе относятся аминогликозиды (канамицин, амикацин) и циклический полипептид капреомицин. Несмотря на разное химическое строение, они имеют сходный механизм действия.

Молекулярная мишень: Бактериальная рибосома, в частности, 16S рРНК малой (30S) рибосомной субъединицы [6].

Механизм действия:

Аминогликозиды (амикацин, канамицин) связываются с областью декодирования (А-сайт) 16S рРНК. Это приводит к необратимому нарушению процесса инициации трансляции, misreading (ошибочному считыванию) мРНК и включению неверных аминокислот в полипептидную цепь. Результатом является образование дефектных, нефункциональных белков и гибель клетки (бактерицидный эффект) [7].

Капреомицин, хотя и не является аминогликозидом структурно, также связывается с межсубъединичными мостиками рибосомы, нарушая инициацию трансляции и вызывая бактерицидный эффект, сходный с таковым у аминогликозидов [8].

Механизмы устойчивости: Основным механизмом – модификация мишени путем метилирования 16S рРНК. Это осуществляется ферментом метилтрансферазой, кодируемой геном *grs* (e.g., мутации в гене *grs*, особенно A1401G). Мутации в гене *grs* являются общей причиной перекрёстной устойчивости между амикацином, канамицином и капреомицином [9]. Реже устойчивость возникает за счёт

ферментативной модификации самого препарата (ацетилирование, фосфорилирование).

3. Пероральные бактериостатические препараты

3.1. Протионамиды (Этионамид, Протионамид)

Механизм действия: Являются структурными аналогами изониазида. Пролекарство, которое активируется ферментом монооксигеназой EthA. Активированная форма ингибирует фермент InhA (енойл-АСР-редуктаза), блокируя синтез миколовых кислот – ключевого компонента клеточной стенки микобактерий [10]. Таким образом, механизм сходен с таковым у изониазида, но путь активации иной.

Механизмы устойчивости: Мутации в гене ethA, приводящие к снижению активации препарата, являются частой причиной резистентности. Также встречаются мутации в гене-мишени inhA или его промоторе, что может обуславливать перекрёстную устойчивость с изониазидом [11].

3.2. Циклосерин

Механизм действия: Является структурным аналогом D-аланина. Конкурентно ингибирует два фермента, участвующих в синтезе пептидогликана клеточной стенки: L-аланин-рацемазу (Alr) и D-аланин-D-аланин-лигазу (Ddl) [12]. Блокирование этих ферментов нарушает синтез предшественника пептидогликана – пентапептида D-Ala-D-Ala, что приводит к ослаблению клеточной стенки

Механизмы устойчивости: Устойчивость развивается медленно и связана преимущественно с мутациями в гене alr, приводящими к сверхэкспрессии L-аланин-рацемазы, или с мутациями в гене, кодирующем Ddl [13].

3.3. ПАСК (пара-аминосалициловая кислота)

Механизм действия: Классический антиметаболит. ПАСК конкурентно ингибирует дигидроптероат-синтазу (DHPS) – фермент пути синтеза фолиевой кислоты. Однако, в отличие от сульфаниламидов, основной мишенью ПАСК в Mtb является, по-видимому, не DHPS, а другой фермент этого же пути – дигидрофолат-синтаза (DHFS) [14]. Блокирование синтеза фолатов нарушает метаболизм одноуглеродных единиц и синтез пуринов

Механизмы устойчивости: Основной механизм – мутации в гене thyA, кодирующем тимидилат-синтазу, что изменяет метаболизм фолатов в клетке и позволяет обойти блок, вызванный ПАСК [15].

3.4. Линезолид

Механизм действия: Представитель класса оксазолидинонов. Связывается с центром Р сайта 50S большой рибосомной субъединицы, подавляя инициацию синтеза белка. Это предотвращает образование функционального комплекса 70S рибосомы [16]. Обладает выраженной бактериостатической, а в высоких дозах – бактерицидной активностью против Mtb.

Механизмы устойчивости: Устойчивость встречается редко и связана с мутациями в генах 23S рРНК (rrl) или рибосомных белков L3 и L4 [17].

Заключение и перспективы

Механизмы действия препаратов второго ряда демонстрируют элегантность и разнообразие стратегий борьбы с устойчивым туберкулёзом, нацеливаясь на фундаментальные процессы жизнедеятельности микобактерии: репликацию ДНК (фторхинолоны), синтез белка (инъекционные препараты, линезолид) и биогенез клеточной стенки (протионамиды, циклосерин). Однако, параллельная эволюция механизмов устойчивости (модификация мишени, инактивация препарата, снижение проницаемости) ставит под угрозу эффективность существующего арсенала лекарств.

Глубокое понимание этих молекулярных взаимодействий является ключом к разработке новых стратегий:

1. Разработка новых химических модификаций существующих препаратов для преодоления резистентности (например, новые фторхинолоны, устойчивые к действию мутантной GyrA).

2. Создание комбинированных препаратов, направленных одновременно на несколько мишеней для синергического эффекта и предотвращения селекции устойчивых мутантов.

3. Использование адъювантной терапии, направленной на подавление механизмов устойчивости (например, ингибиторы эффлюкс-помп).

Таким образом, продолжающееся изучение механизмов действия и резистентности ПВР остаётся критически важным для оптимизации терапии МЛУ-ТБ и победы в борьбе с этой древней, но постоянно эволюционирующей инфекцией.

Список литературы (References):

- [1] Jankute, M., et al. (2015). Mycobacterium tuberculosis cell envelope components and biosynthesis. *Molecular Microbiology*, 97(5), 891-902.
- [2] World Health Organization. (2021). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva.
- [3] Drlica, K., & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 61(3), 377-392.
- [4] Aldred, K. J., et al. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574.
- [5] Maruri, F., et al. (2012). A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(4), 819-831.
- [6] Finken, M., et al. (1993). 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. *Molecular Microbiology*, 9(6), 1239-1246.
- [7] Davis, B. D. (1987). Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiological Reviews*, 51(3), 341-350.
- [8] Johansen, S. K., et al. (2006). Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Molecular Cell*, 23(2), 173-182.
- [9] Georghiou, S. B., et al. (2012). Evaluation of genetic mutations associated with Mycobacterium tuberculosis resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review. *PLoS One*, 7(3), e33275.

- [10] DeBarber, A. E., et al. (2000). Ethionamide activation and sensitivity in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(17), 9677-9682.
- [11] Morlock, G. P., et al. (2003). *ethA*, *inhA*, and *katG* loci of ethionamide-resistant clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12), 3799-3805.
- [12] Prosser, G. A., & de Carvalho, L. P. (2013). Reinterpreting the mechanism of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* D-alanine:D-alanine ligase by D-cycloserine. *Biochemistry*, 52(40), 7145-7149.
- [13] Cáceres, N. E., et al. (1997). Overexpression of the D-alanine racemase gene confers resistance to D-cycloserine in *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Bacteriology*, 179(16), 5046-5055.
- [14] Zheng, J., et al. (2013). *para*-Aminosalicylic acid is a prodrug targeting dihydrofolate reductase in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biological Chemistry*, 288(32), 23447-23456.
- [15] Rengarajan, J., et al. (2004). The folate pathway is a target for resistance to the drug *para*-aminosalicylic acid (PAS) in mycobacteria. *Molecular Microbiology*, 53(1), 275-282.
- [16] Swaney, S. M., et al. (1998). The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(12), 3251-3255.
- [17] Beckert, P., et al. (2012). Linezolid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 40(6), 1572-1574.

INNOVATIVE
ACADEMY