УДК 619:616-076:079.4:579.873.21

Лысенко А.П., доктор ветеринарных наук, профессор[1]
Кучвальский М.В., кандидат биологических наук[2, 3]
Кривошеева Ж.М., кандидат медицинских наук, доцент[4]
Новик Т.П., кандидат биологических наук, доцент[4]
Высоцкий А.Э., кандидат ветеринарных наук, доцент[1]

[1]*Филиал УП «Научно-исследовательский институт "БиоФарм"», г. Минск, Республика Беларусь*
[2]*РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск, Республика Беларусь*
[3]*Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*
[4]*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА С ДЕФЕКТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКОЙ

Резюме

В диффузионном тесте исследовали лекарственную чувствительность 34 штаммов микобактерий туберкулеза с дефектной клеточной стенкой (CWD), полученных экспериментально и выделенных из клинического материала с применением специальных стимуляторов роста и питательной среды.

CWD микобактерии туберкулеза были устойчивы к пенициллину, в 92,9–100 % случаев – к стрептомицину, 66,7–100 % – к канамицину, неомицину, ванкомицину и цефалоспоринам, но чувствительны к тетрациклину, доксициклину, линезолиду, фторхинолонам, рифампицину, хотя резистентность к ним появлялась уже после 1-2 контактов с препаратами, что необходимо учитывать при разработке новых лекарственных средств, лечении туберкулеза и профилактике латентной туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: *фенотипическая изменчивость, микобактерии туберкулеза с дефектной клеточной стенкой, лекарственная чувствительность, резистентность, антибиотики.*

Summary

The drug sensitivity of 34 strains cell wall deficient mycobacteria tuberculosis obtained experimentally and isolated from clinical samples in a diffusion test with antibiotic discs was studied.

CWD mycobacteria tuberculosis was resistant to penicillin, in 92,9–100 % of cases to streptomycin, 66,7–100 % to kanamycin, neomycin, vancomycin and cephalosporins, but sensitive to tetracycline, doxycycline, linezolid, fluoroquinolones, rifampicin, but resistance to them appeared after 1-2 contacts with drugs, which it should be taken into account when developing new preparations, treating tuberculosis and preventing latent tuberculosis infection.

Keywords: *phenotypic variability, mycobacterium tuberculosis with defective cell wall, drug sensitivity, resistance, antibiotics.*

Поступила в редакцию 14.05.2025 г.

ВВЕДЕНИЕ

Знание мишеней ингибирования размножения микобактерий туберкулеза и механизмов возникновения у них лекарственной устойчивости необходимы для разработки противотуберкулезных препаратов и эффективной химиотерапии [12, 17]. Одна из причин появления резистентности – фенотипическая изменчивость [1], которую чаще ограничивают образованием персистентов – жизнеспособных, но некультивируемых клеток [21, 23]. Вместе с тем микобактерии туберкулеза могут трансформироваться в осмозависимые L-формы без клеточной стенки [4, 19, 20] и ригидные формы с выраженной, но из-за изменения структуры и состава считающейся дефектной (cell wall deficient, CWD) клеточной стенкой, не способной демонстрировать кислотоустойчивость клеток при окраске по методу Циля-Нильсена и его модификаций [2, 5, 6, 19].

L-формы микобактерий туберкулеза хорошо изучены [4, 13, 19, 20], но к CWD-

формам из-за свойств, по которым их трудно отнести к роду *Mycobacterium* (некислотоустойчивые, слабопатогенные, полиморфные палочки, кокки, коккоиды, дающие рост через 20–24 ч) [2, 5, 6, 16] сложилось скептическое отношение. В то же время их образование – это способ адаптации и сохранения жизнеспособности [5, 6, 7, 8, 20]. Под действием неблагоприятных факторов и летальных стрессов микобактерии туберкулеза могут образовывать защитные спороподобные [15] ультрамелкие формы [5, 6, 7, 8], которые в определенных условиях восстанавливаются в некислотоустойчивые CWD-формы. При химиотерапии микобактерии «исчезают» из тканей, образуя дормантные, защитные и CWD-формы [17, 23], которые не выявляются общепринятыми бактериологическими методами, но, персистируя, могут индуцировать неспецифические альвеолиты, васкулиты, гломерулонефрит [4, 13], легочные осложнения, аутоиммунные процессы, метаболические синдромы [11] и рецидивы болезни [4, 19]. Особый интерес вызывает ассоциация туберкулезной инфекции и персистенции CWD-форм микобактерий с развитием онкологических заболеваний [9, 14, 16, 18, 22, 26, 27]. Замечено, что ряд противоопухолевых препаратов (рапамицин, тамоксифен, блеомицин, доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, 6-меркаптопурин, антрациклин, цисплатин) действует и на микобактерии туберкулеза [10], а некоторые антибиотики обладают противоопухолевой активностью и влияют на микобактерии туберкулеза. В частности, азитромицин ингибирует Estrogen Receptor Negative опухоли и в концентрации 32 мкг/мл задерживает рост микобактерий [24]. Противоопухолевая активность доксициклина зависит от типа опухоли, но в концентрации 50–100 μM он подавляет микобактерии [25]. В связи с этим интерес представляет лекарственная чувствительность CWD-форм микобактерий туберкулеза. Ранее было установлено, что они устойчивы к пенициллину (1000 ЕД/мл), но чувствительны к тетрациклину, канамицину, ампициллину [14, 26]. В последующем из-за отсутствия стабильных методов выделения и культивирования CWD микобактерий исследований их лекарственной чувствительности не проводилось. Лишь с разработкой специальных стимуляторов роста и питательных сред [2, 3, 6], позволяющих их выделять и культивировать, появилась такая возможность.

Цель исследований – изучение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза с дефектной клеточной стенкой и развития резистентности к эффективным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано 34 культуры некислотоустойчивых CWD микобактерий туберкулезного комплекса:

- экспериментально полученные CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ и CWD *M. bovis* 8;
- 12 изолятов, выделенных из мокроты людей (10 – от лиц с латентной туберкулезной инфекцией, 1 – от больного туберкулезом, 1 – от больного онкологическим заболеванием);
- 10 выделенных из крови людей (6 – от лиц с латентной туберкулезной инфекцией, 2 – от больных туберкулезом и 2 – с онкологическими заболеваниями);
- 4 – из опухолей животных (2 – из лимфосаркоматозного лимфатического узла и селезенки козы, 2 – из аденокарциномы хомяка и крысы) [5];
- 2 – из крови лейкозных коров [18];
- 1 – от мыши, зараженной изолятом из мокроты человека;
- 2 – из культур опухолевых клеток «Jurkat» и «HeLa» [5];
- 1 – из культуры клеток «HeLa», восстановившей жизнеспособность после инактивации фенолом, ультразвуковой дезинтеграции и ультрафильтрации через Amicon Ultracel® 3 K [5];
- 2 – восстановивших жизнеспособность после инактивации *M. bovis* 8 глутаровым альдегидом [8].

CWD *M. bovis* 8 и *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ получали инкубацией родительских штаммов в стимуляторе роста ВКГ (48 ч, 37 °С) [2, 3] и посева на питательную среду MycCel DW [5, 6, 7].

Пробы мокроты деконтаминировали с использованием BBL® MycoPrep™ SDDK, гомогенаты опухолевых тканей – 6%-ной щавелевой кислотой. Лизаты культур клеток и гемолизированную кровь получали с соблюдением стерильности и дополнительно фильтровали через Millex GP 0.22 μm. Подготовленные про-

бы смешивали со стимулятором роста MycCel DW (1:3) [5, 7], выдерживали 24–48 ч при температуре 37 °С, высевали по 0,3 мл на пробирки со средой MycCel DW и до 10 дней инкубировали при температуре 37 °С. При отсутствии видимого роста делали «слепые» пересевы на среде MycCel DW. Препараты для микроскопии изолятов окрашивали по Kinyoun, микроскопию проводили на Olimpus B51X (10×100). Принадлежность изолятов к микобактериям туберкулезного комплекса была установлена в полимеразной цепной реакции с праймерами MPB 64, MPB 70, IS 6110 [5, 6, 7, 8].

Лекарственную чувствительность CWD микобактерий определяли в диффузионном тесте на среде MycCel DW с дисками с антибиотиками для выявления чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера) и с растворами рифампицина лиофилизата 150.

Для диффузионного теста в горизонтально установленные одноразовые чашки Петри диаметром 90 мм вносили по 20 мл расплавленной среды MycCel DW. После застывания среды проводили посев, перенося на ее поверхность бактериальную массу изолятов, выращенных на среде MycCel DW, распределяя ее тонким слоем. На засеянную поверхность помещали по 2-3 диска с антибиотиками. Для растворов рифампицина в слое среды вырезали по 2 лунки, в которые вносили разведения 42,5 мкг/85 мкл и 8,5 мкг/85 мкл.

Через 20–22 ч инкубирования посевов при температуре 37 °С замеряли зоны задержки роста. Результатом, указывающим на отсутствие чувствительности к препарату, считали зону подавления роста культуры 18 мм и меньше – среднеарифметический показатель значений для штаммов микроорганизмов с обычными питательными потребностями [28] (в таблицах выделены жирным шрифтом).

Для определения изменения чувствительности к эффективно действующим препаратам проводили повторные тесты (пассажи) с использованием для посева бактериальной массы с границы зон подавления роста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ и CWD *M. bovis* 8 оказались устойчивыми к пенициллину и ванкомицину. Кроме того, CWD *M. bovis* 8 был устойчив к стрептомицину и неомицину, а CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ – к цефалоспоринам. К остальным группам антибиотиков, за исключением фторхинолонов и линезолида, их чувствительность также была относительно низкой (таблица 1).

Таблица 1 – Зоны задержки роста (в мм) CWD *M. tuberculosis* и CWD *M. bovis* в диффузионном тесте

Виды	Пенициллин	Стрептомицин	Канамицин	Неомицин	Азитромицин	Тетрациклин	Доксициклин	Линезолид
CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$	**0**	22	21	24	22	23	23	29
CWD *M. bovis* 8	**14**	**14**	20	**16**	23	19	21	28
Виды	Левофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Цефалотин	Цефазолин	Цефепим	Ванкомицин
CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$	37	28	35	29	**12**	**12**	**16**	**16**
CWD *M. bovis* 8	31	29	37	28	19	20	19	**16**

Спектр устойчивости изолятов CWD микобактерий туберкулеза, выделенных от людей и животных (таблица 2), был шире, чем у экспериментально полученных CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ и CWD *M. bovis* 8. Изоляты были резистентны к пенициллину (100 %), 92,9–100 % – к стрептомицину, 66,7–100 % – к канамицину и неомицину, а также к ванкомицину и цефалоспоринам. Вместе с тем у всех изолятов (100 %), так же, как и у CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ и CWD *M. bovis* 8, не отмечено устойчивости к тетрациклину, доксициклину, линезолиду, у большей части изолятов не было устойчивости к фторхинолонам (таблица 2).

Таблица 2 – Устойчивость к антибиотикам CWD микобактерий, выделенных при латентной туберкулезной инфекции, туберкулезе и онкологических заболеваниях (% резистентных изолятов)

Исследовано изолятов	Пенициллин	Стрептомицин	Канамицин	Неомицин	Азитромицин	Тетрациклин	Доксициклин	Линезолид
от людей с латентной туберкулезной инфекцией								
14	**100**	**92,9**	**92,9**	**92,9**	**35,7**	0	0	0
от людей, больных туберкулезом								
3	**100**	**100**	**66,7**	**66,7**	**33,3**	0	0	0
от людей с онкологическими заболеваниями								
3	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	0	0	0
от животных с онкологическими заболеваниями								
6	**100**	**100**	**100**	**100**	0	0	0	0
Исследовано изолятов	Левофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Цефалотин	Цефазолин	Цефепим	Ванкомицин
от людей с латентной туберкулезной инфекцией								
14	**7,1**	0	0	0	**92,9**	**92,9**	**92,9**	**100**
от людей, больных туберкулезом								
3	**33,3**	**33,3**	**33,3**	**0**	**100**	**100**	**100**	**66,7**
от людей с онкологическими заболеваниями								
3	0	0	0	0	**66,7**	**100**	**100**	**100**
от животных с онкологическими заболеваниями								
6	0	0	0	0	**100**	**100**	**100**	**100**

Возможно, более высокая устойчивость изолятов от людей и животных связана с воздействием неблагоприятных факторов при персистенции в организме. Это подтверждает то, что если родительские культуры подвергались действию летального фактора, а затем после инкубации в стимуляторе роста и посева восстанавливали жизнеспособность в виде CWD-форм, то проявления устойчивости были более выраженными. Так, CWD *M. bovis* 8, восстановившие жизнеспособность после летального действия глутарового альдегида, а также после инактивации и нахождения в почве, были устойчивее к действию антибиотиков в сравнении с CWD *M. bovis* 8. Это касалось и изолята, пассированного через организм мыши (таблица 3).

В целом профили чувствительности к антибиотикам изолятов от человека и животных, а также выделенных при разных заболеваниях были похожи (таблица 2, выделенные зоны).

Таблица 3 – Зоны задержки роста в диффузионном тесте (в мм) исходного изолята CWD *M. bovis* 8, восстановивших жизнеспособность CWD *M. bovis* 8, изолятов из мокроты человека («Is sp Ju») и из органов мыши, зараженной этим изолятом («Is Ju Mouse»)

CWD-формы	Пенициллин	Стрептомицин	Канамицин	Неомицин	Азитромицин	Тетрациклин	Доксициклин	Линезолид
M. bovis 8	**14**	**14**	20	**16**	23	19	21	28
M. bovis 8ga	**0**	**17**	21	**15**	19	21	20	20
M. bovis 8gah	**0**	**14**	**16**	**18**	27	29	19	31
«Is sp Ju»	**10**	**9**	**17**	**16**	23	23	32	32
«Is Ju Mouse»	**0**	**8**	**12**	**13**	**16**	21	27	31
CWD-формы	Левофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Цефалотин	Цефазолин	Цефепим	Ванкомицин
M. bovis 8	31	29	37	28	19	20	19	16
M. bovis 8ga	26	27	36	27	**0**	**12**	**0**	**12**
M. bovis 8gah	36	27	37	27	**0**	**0**	**0**	**10**
«Is sp Ju»	27	25	30	32	**8**	**8**	**8**	**13**
«Is Ju Mouse»	25	26	32	26	**11**	**0**	**0**	**11**

Лекарственная чувствительность изолятов из культур опухолевых клеток, от людей с онкологическими заболеваниями и лимфосаркоматозных тканей козы была примерно такая же, как и у CWD микобактерий из других источников (таблица 2). Они были устойчивы к пенициллину, стрептомицину, цефалоспоринам и ванкомицину, за единичными исключениями – к канамицину и неомицину, а их рост подавляли доксициклин, линезолид и фторхинолоны (таблица 4). Изоляты из культур опухолевых клеток и опухолевых тканей, в отличие от изолятов людей с онкологическими заболеваниями, были чувствительны к азитромицину, а изоляты от людей и опухолей были чувствительны к тетрациклину (таблица 4).

Таблица 4 – Диаметры зон задержки роста (в мм) изолятов из опухолевых тканей и крови больных онкологическими заболеваниями

CWD-изоляты	Пенициллин	Стрептомицин	Канамицин	Неомицин	Азитромицин	Тетрациклин	Доксициклин	Линезолид
1	2	3	4	5	6	7	8	9
из культур опухолевых клеток								
«Is Jurkat»	**8**	**11**	22	**16**	22	21	23	29
«Is HeLa»	**12**	**14**	**15**	19	22	**16**	20	30
«Is HeLa 3kDa»	**0**	**8**	**18**	**14**	22	**16**	19	26
от людей с онкологическими заболеваниями								
«Is sp Li мокрота»	**0**	**0**	**0**	**14**	**9**	20	33	33
«Is D кровь»	**16**	**17**	**0**	**10**	**0**	28	21	31
«Is M кровь»	**0**	**0**	**0**	**12**	**13**	19	21	28
от козы, павшей от лимфосаркомы								
Из лимфатического узла	**10**	**16**	**15**	**12**	19	19	19	25
Из селезенки	**8**	**16**	**15**	**11**	27	20	33	33

Продолжение таблицы 4

CWD-изоляты	Левофлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Цефалотин	Цефазолин	Цефепим	Ванкомицин
1	2	3	4	5	6	7	8	9
из культур опухолевых клеток								
«Is Jurkat»	28	23	40	28	**0**	**0**	**9**	**15**
«Is HeLa»	36	21	36	27	**0**	**0**	**12**	**14**
«Is HeLa 3kDa»	32	25	34	25	**0**	**0**	**11**	**15**
от людей с онкологическими заболеваниями								
«Is sp Li мокрота»	35	30	30	33	**0**	**0**	**8**	**7**
«Is D кровь»	20	29	25	23	20	**0**	**11**	**12**
«Is M кровь»	23	22	30	25	**13**	**15**	**9**	**9**
от козы, павшей от лимфосаркомы								
Из лимфатического узла	32	28	31	32	**12**	**12**	**15**	**15**
Из селезенки	33	29	30	31	**12**	**12**	**16**	**14**

Несмотря на то, что CWD микобактерии туберкулеза были чувствительны к ряду антибиотиков, резистентность к ним развивалась очень быстро и проявлялась после 2 контактов с препаратом (в III пассаже в диффузионном тесте, таблица 5). Это касалось и рифампицина, широко применяемого при лечении туберкулеза. У исследованных изолятов из крови онкобольного («Is D») и из культуры Т-лимфоцитов больного Т-лимфобластной лейкемией («Is Jurkat») устойчивая к рифампицину популяция клеток появлялась уже после первого контакта (таблица 5, рисунок – черные стрелки, указывающие на рост колоний в зоне задержки роста), а после второго контакта уже все клетки были резистентны (таблица 5, рисунок, III пассаж, отсутствие зоны задержки роста).

Таблица 5 – Зоны задержки роста (в мм) CWD *M. bovis* 8gah (восстановившего жизнеспособность после инактивации глутаровым альдегидом), изолятов из крови больного онкологическим заболеванием («Is D») и культуры Т-лимфоцитов больного Т-лимфобластной лейкемией («Is Jurkat») в I, II, III пассаже в диффузионном тесте

CWD изолят	Тетрациклин			Линезолид			Марбофлоксацин			Рифампицин*		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
M. bovis 8gah	29	22	**12**	31	26	**16**	37	20	**13**	-	-	-
«Is D»	28	19	**0**	31	20	**0**	40	21	**14**	31/21	**15/8**	**0/0**
«Is Jurkat»	21	0	-	29	23	**8**	35	22	**15**	22/**15**	**14/10**	**0/0**

*Примечание – *числитель – концентрация 42,5 мкг/85 мкл, знаменатель – 8,5 мкг/85 мкл*

Контакт с антибиотиками усиливал проявления характерного для CWD микобактерий полиморфизма [5, 7] (таблица 6).

Исходя из того, что на границе зоны задержки роста находятся наиболее устойчивые формы, можно предположить, какие механизмы действия антибиотиков у них блокируются. Полученный в эксперименте штамм CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ был представлен округлыми «пустыми» формами, короткими палочками с 1 зерном и колбовидными формами, слабоокрашенными толстоватыми палочками (таблица 6). Пенициллин и цефаклор существенно не влияли на форму клеток и их соотношение. Под действием цефалотина исчезали «пустые» колбовидные формы и слабоокрашенные толстоватые палочки. Т.е. оставались формы, противостоявшие нарушению синтеза пептидогликанового слоя клеточной стенки, которые вызывают бета-лактамные антибиотики. Наиболее устойчивыми были короткие палочки с 1-2 вставками и пустые с 1 зерном.

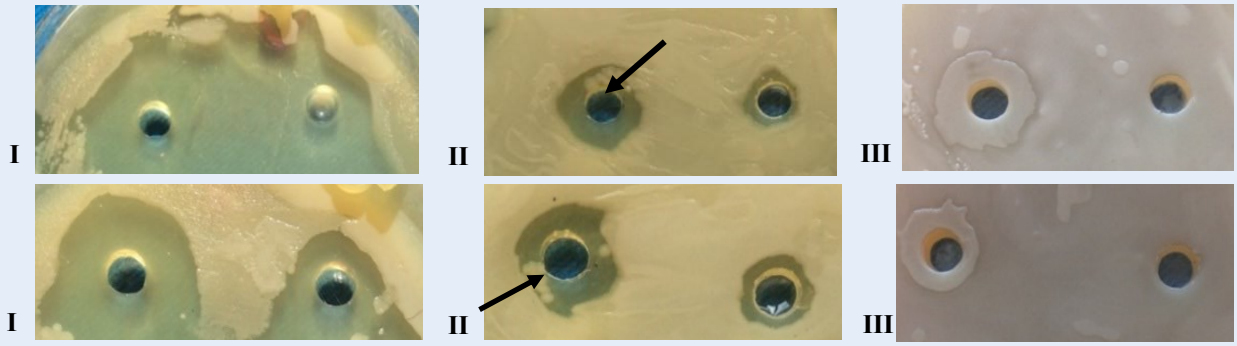
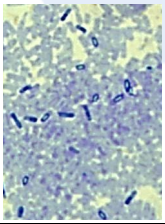
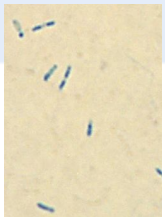
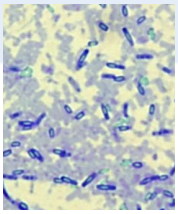
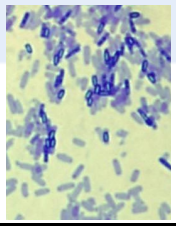
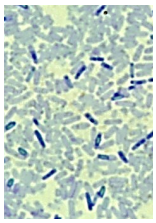
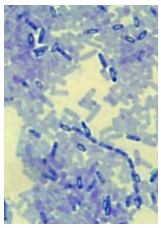
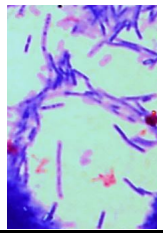
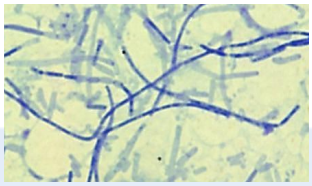
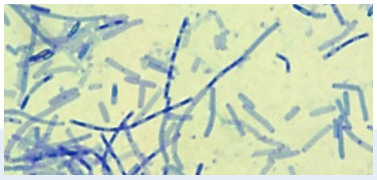


Рисунок – Действие рифампицина (42,5 мкг/85 мкл и 8,5 мкг/85 мкл) на CWD микобактерии туберкулеза из крови больного онкологическим заболеванием («Is D») и из культуры Т-лимфоцитов больного Т-лимфобластной лейкемией («Is Jurkat») в I, II, III пассажах в диффузионном тесте

Существенно не влияли на клеточный состав амоксициллин, также нарушающий синтез пептидогликанов, и стрептомицин, связывающийся с 30S-субъединицей рибосом и угнетающий синтез белка. В последнем случае дополнительно появлялись цепочки клеток.

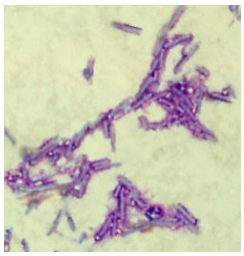
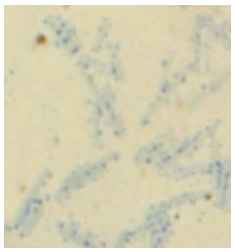
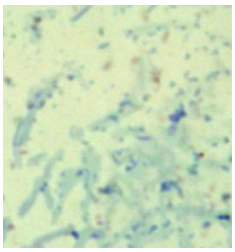
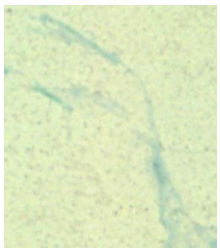
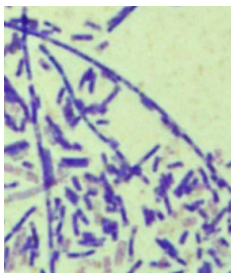
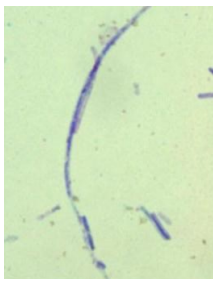
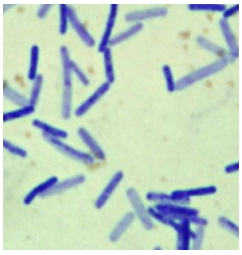
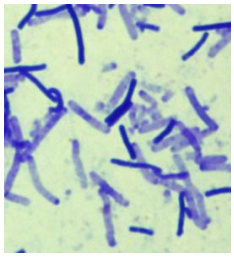
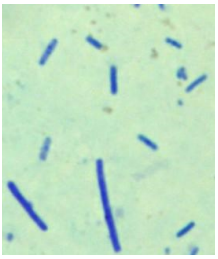
Таблица 6 – Морфология CWD *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ при воздействии антибиотиков (10×100)

Исходный штамм	**Морфология резистентных форм (задержка роста 0–12 мм)**		
	цефалотин	цефаклор	пенициллин
			
Морфология при умеренной чувствительности (задержка роста 17–23 мм)				
амоксициллин	стрептомицин	азитромицин	канамицин	тетрациклин
				
Формы при эффективном действии (задержка роста 35–37 мм)				
левофлоксацин		ципрофлоксацин		
				

Более выраженное действие на клеточный состав оказывали азитромицин, канамицин, тетрациклин, подавлявшие синтез белка за счет связывания с 50S- и 30S-субъединицами рибосом и нарушавшие образование комплекса между транспортной РНК и рибосомой. Под их действием исчезали короткие слабоокрашенные палочки и по-

являлись длинные слабоокрашенные и длинные зернистые палочки, в том числе образующие длинные «пустые» формы, но оставались короткие палочки с 1-2 «вставками» и «пустые» с 1 зерном, а также возрастала кислотоустойчивость клеток (появлялся красноватый оттенок, таблица 6). Под действием фторхинолонов преимущественно росли длинные слабоокрашенные и с выраженной окраской палочковидные формы, частично сохранялись и короткие палочки со вставками, и короткие слабоокрашенные формы. Фторхинолоны ингибируют ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, что нарушает репликацию ДНК и, соответственно, деление клеток. При контакте с ними часть популяции CWD микобактерий не размножалась или погибала, так как образовывались большие зоны задержки роста, но выживавшие клетки становились очень длинными, т.е. росли, но не делились из-за нарушения репликации ДНК. Однако при пересеве они распадались на короткие резистентные полиморфные палочковидные формы, которые росли на среде с фторхинолонами, у них уже появлялся механизм противодействия, похоже, не связанный с определенной формой клеток. Так, на изоляты из опухолей при первом контакте антибиотики оказывали сильное действие, вызывая деградацию клеток, появление зернистости и нитевидных форм (таблица 7, I ряд). Но во II пассаже с ростом резистентности контактировавшие с антибиотиком клетки имели незначительные признаки деградации (таблица 7, II ряд). В III пассаже (таблица 7, III ряд) наблюдался типичный для CWD микобактерий туберкулеза полиморфизм и клетки не имели признаков деградации.

Таблица 7 – Изменение морфологии изолята из лимфогранулематозного лимфатического узла козы при пассажах в диффузионном тесте и зоны задержки роста (в мм), 10×100

Пассаж	Азитромицин	Доксициклин	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
I	 19	 19	 35	 32
II	12	11	 23	 20
III	 8	 7	15	 12

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансформация микобактерий туберкулеза в формы с дефектной клеточной стенкой (CWD-, L-) – способ выживания возбудителя при воздействии неблагоприятных и летальных факторов, включая химиотерапию.

Большинство изученных культур CWD микобактерий туберкулеза были устойчивы к действию пенициллина, стрептомицина, канамицина, неомицина, ванкомицина и цефалоспоринов. В их популяциях присутствовали клетки, имеющие механизмы, предотвращающие действие антибиотиков, нарушающих синтез пептидогликанов, подавляющих синтез протеинов, влияющих на проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК.

На CWD микобактерии туберкулеза действуют тетрациклин, доксициклин, линезолид, азитромицин (не на все штаммы), фторхинолоны и рифампицин, подавляющие синтез белка за счет связывания с 30S-, 50S-, 70S-субъединицами рибосом и нарушающие образование комплекса между транспортной РНК и рибосомами, влияющие на конформацию и репликацию ДНК.

Резистентные популяции клеток CWD микобактерий туберкулеза к эффективно действующим антибиотикам появляются уже после первого контакта с препаратами, а после второго контакта большинство клеток становится резистентными, что делает проблематичной эффективную химиопрофилактику латентной туберкулезной инфекции и осложнений, связанных с персистенцией CWD микобактерий туберкулеза.

При разработке новых противотуберкулезных препаратов необходимо изучать эффективность их действия на CWD-формы микобактерий туберкулеза и риск быстрого развития резистентности.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий (обзор) / Б. Г. Андрюков [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 164–182.

2. Власенко, В. В. Микробиология туберкулеза в фокусе проблем современности / В. В. Власенко. – Винница : Гипанис, 1998. – 240 с.

3. Живильне середовище «Влакон» для експрес-диагностики туберкулезу / В. В. Власенко [и др.] // Науковий вісник Львівської Национальноі академіі ветеринарноі медицини ім. С. З. Гжицького. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 56–60.

4. Дорожкова, И. Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция / И. Р. Дорожкова, З. С. Земскова. – М. : Медицина, 1984. – 222 с.

5. Кучвальский, М. В. Микобактерии туберкулеза с дефектной клеточной стенкой: выделение из различных источников, биологические свойства : дисс. ... канд. биол. наук: 06.02.02 / Максим Владимирович Кучвальский. – Минск : РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», 2024. – 148 л.

6. Лысенко, А. П. Изучение термической устойчивости микобактерий туберкулеза / А. П. Лысенко, А. П. Лемиш, Е. Л. Красникова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 42–46.

7. Феномен изменчивости микобактерий туберкулеза и его использование для обнаружения туберкулезной инфекции / А. П. Лысенко [и др.] // Туберкулез – глобальная катастрофа человечества : материалы I Междунар. заочной науч.-практ. конф., 24 марта 2014 г. / Ростов н/Д : РостГМУ, 2014. – С. 176–198.

8. Инактивированные микобактерии туберкулеза могут восстанавливать жизнеспособность в почве в виде некислотоустойчивых форм / А. П. Лысенко [и др.] // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология, санитария. – 2024. – № 1. – С. 57–66.

9. Association of Mycobacterium tuberculosis L-form mpb64 gene and lung cancer / M. Abudureheman [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 113–120.

10. Broxmeyer, L. Cancer and the Science of Denial – with Breast Cancer/Long Island Breast Cancer / L. Broxmeyer // Journal of Tumor Medicine and Prevention. – 2017. – Vol. 1, № 3. – P. 1–25.

11. Chai, Q. Mycobacterium tuberculosis: An Adaptable Pathogen Associated With Multiple Human Diseases / Q. Chai, Y. Zhang, C.H. Liu // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2018. – Vol. 8. – P. 158.

12. Cole, S. T. New tuberculosis drugs on the horizon / S. T. Cole, G. Riccardi // Curr. Opin. Microbiol. – 2011. – Vol. 14, № 5. – P. 570–576.

13. Dienes, L. Further Observations on the L Organism of Klieneberger / L. Dienes, H. J. Weinberger // Bacteriological Review. – 1951. – Vol. 15. – P. 245–288.

14. Diller, I. Experiments with mammalian tumor isolates / I. Diller // Ann NY Acad Sci. – 1970. – № 174. – P. 655–674.

15. Sporulation in mycobacteria / J. Ghosh [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Vol. 106, № 26. – P. 10781–10786.

16. Tefu, H. G. Lin. Mycobacterium tuberculosis L-forms / H. G. Tefu Lin // Microbial Ecology in Health and Disease. – 1999. – Vol. 10, № 3–4. – P. 129–133.

17. Kim, J.-H. A genetic strategy to identify targets for the development of drugs that prevent bacterial persistence / J.-H. Kim, K. M. O'Brien, R. Sharma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 19095–19100.

18. Further evidence for cancer as cell-wall-deficient mycobacterial disease / A. P. Lysenko [et al.] // Journal of Molecular Pathological Epidemiology. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 1–12.

19. Mattman, L. H. Cell wall deficient forms: stealth pathogens / L. H. Mattman. – 3rd ed. – Boca Raton : CRC Press, 2001. – 416 p.

20. Markova, N. Unique biological properties of Mycobacterium tuberculosis L-form variants : impact for survival under stress / N. Markova, G. Slavchev, L. Michailova // International Microbiology : The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology. – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 61–68.

21. Salina, E. G. Mycobacterium tuberculosis Dormancy: How to Fight a Hidden Danger / E. G. Salina, V. Makarov // Microorganisms. – 2022. – № 10 (12). – P. 2334.

22. Clinical end-points associated with Mycobacterium tuberculosis and lung cancer: implications into host-pathogen interaction and coevolution / Y. Tian [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9.

23. Tuberculosis: The success tale of less explored dormant Mycobacterium tuberculosis / A. Verma [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 1–15.

24. Doxycycline and HIV infection suppress tuberculosis-induced matrix metalloproteinases / N. F. Walker [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185 (9). – P. 989–997.

25. Watt, B. Comparative activity of azithromycin against clinical isolates of mycobacteria / B. Watt, A. Rayner, G. Harris // J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – Vol. 38 (3). – P. 539–542.

26. Wuerthele-Caspe, V. Mycobacterial forms observed in tumor / V. Wuerthele-Caspe // Am. Med. Women Assoc. – 1949. – Vol. 4. – P. 135–141.

27. Tian, Y. Detection of Mycobacterium tuberculosis L-forms and mpb64 gene in breast cancer tissues / Y. Tian, X. K. Cui, T. Hao // J. of Practical Medicine. – 2013. – № 15. – P. 45–46.

28. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания МУК 4.2.1890–04: введены 4 марта 2004 г. – М. : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.