

Известная и непобежденная Микобактерия туберкулеза. Современные направления изучения микобактерий.

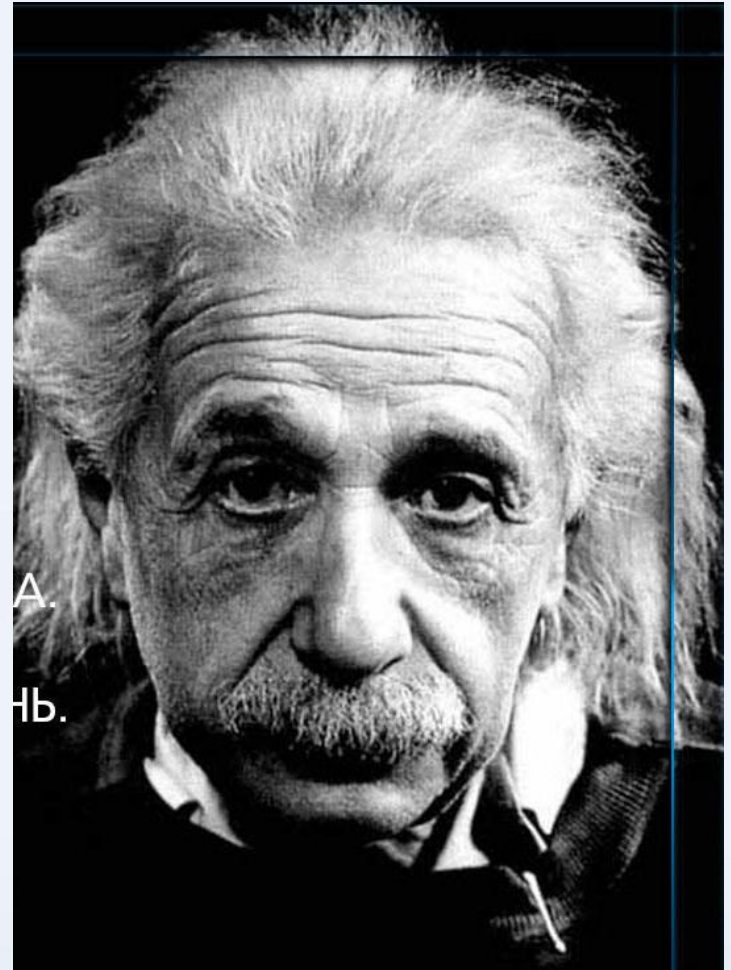
Пустовой Юрий Григорьевич – проректор по научной работе, заведующий кафедрой фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», д. мед. н, профессор.

Баранова Виктория Вячеславовна – доцент кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»,

Коробка Юрий Николаевич – доцент кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и медицинской генетики ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

- ▶ **Невозможно решить проблему на том же уровне, где она возникла.**
- ▶ **Нужно стать выше этой проблемы, поднявшись на следующий уровень**

▶ (Альберт Эйнштейн)



СТАРАЯ ПРОБЛЕМА НОВОГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ.

ИСТОРИЯ.



В 1882 году немецкий бактериолог Роберт Кох обнаружил и обличил «нарушителя человеческого спокойствия»-микобактерию туберкулёза.

Кох писал: «Готовность к болезни особенно велика в ослабленных, находящихся в плохих условиях организмах. Пока имеются на Земле трущобы, куда не проникает луч солнца, чахотка и дальше будет существовать»

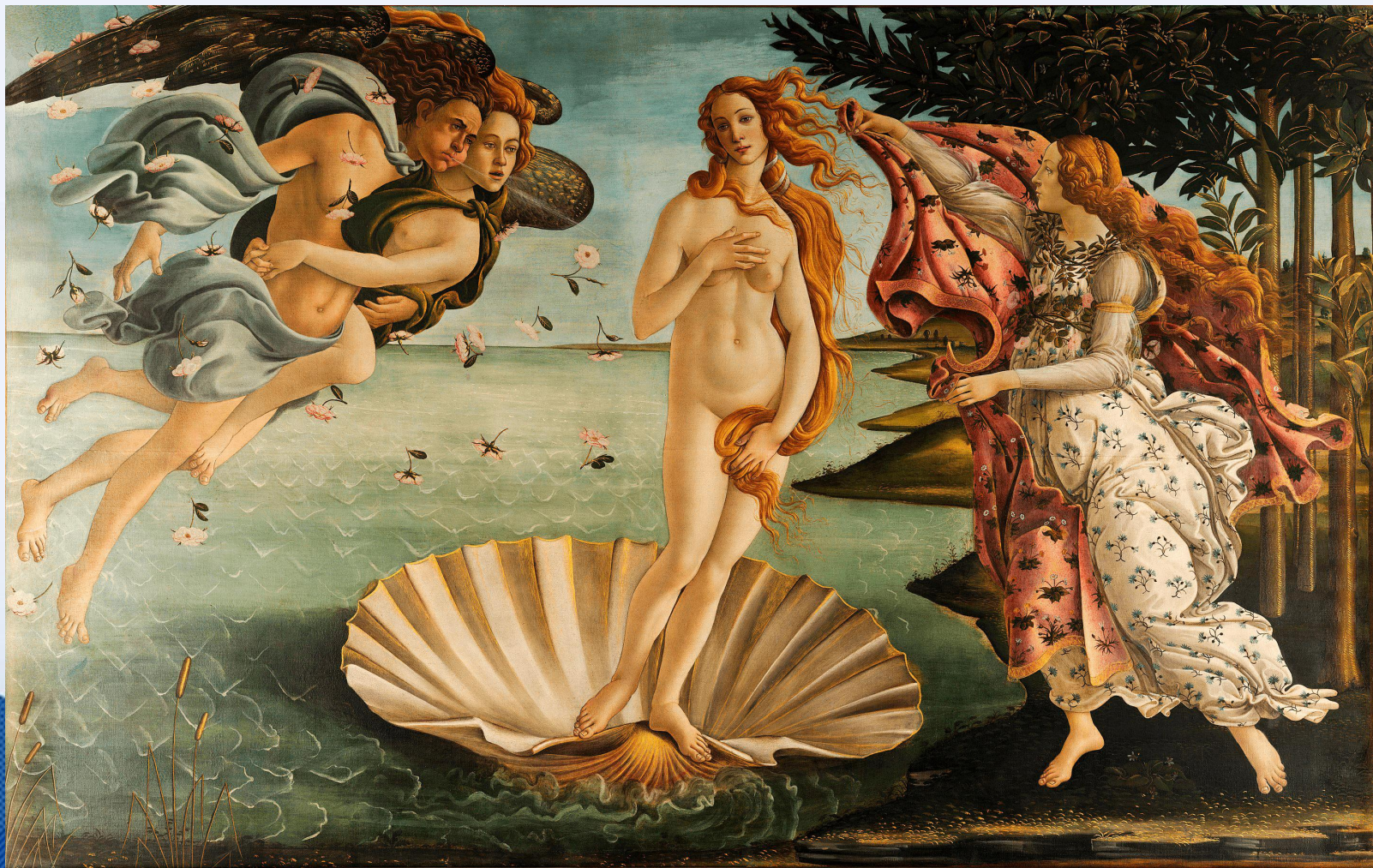
История

- ▶ Туберкулез был известен с древнейших времен, и в разное время подходы к его пониманию и лечению были совершенно разными.
- ▶ Человечество прошло путь от домыслов о происхождении болезни и смехотворных попыток ее вылечить исландским мхом, сваренным в молоке с сахаром, настоем дегтя, сном в коровнике и даже смехом до открытия возбудителя инфекции, создания лекарственных препаратов и вакцины против него

Микобактерии – история существования

- ▶ Эволюция микобактерий сложна. Мы знаем, что *M. tuberculosis*, существовали 3 миллиона лет. Эта информация поддерживает существующую гипотезу о совместной эволюции жизни на Земле, человека и микобактерий.
- ▶ В целом такая ситуация широко известна в живом мире: большая часть паразитов в своем развитии подстраивается под хозяина с течением поколений. Основная задача бактерии — выдержать баланс между собственным успешным размножением и вредом, наносимым хозяину, поскольку намного выгоднее иметь возможность эксплуатировать хозяина долго, а не забрать все его ресурсы сразу.

- ▶ Туберкулез оставил заметный след в истории и произведениях искусства. Интересный факт: Симонетта Веспуччи, которая, будучи первой красавицей во Флоренции, позировала для картины Боттичелли «Рождение Венеры», была на тот момент больна туберкулезом. Картина была закончена художником уже после смерти Веспуччи от туберкулеза.



Исторические этапы изучения туберкулеза:

1689 год

Английский врач
Ричард Мортон
впервые описывает
очаги поражения
туберкулезом в легких



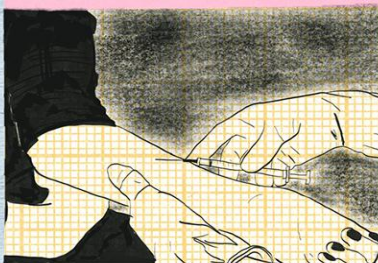
1882 год

Немецкий врач Роберт
Кох идентифицирует
туберкулезную палочку
как причину
туберкулеза



1910 год

Французский врач
Шарль Манту
изобретает кожный
тест как средство
диагностики
туберкулеза



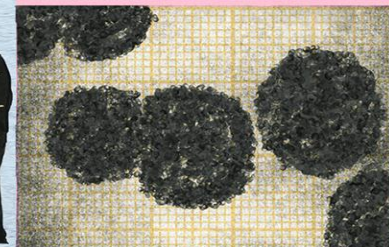
1921 год

Изобретение вакцины
Кальмета-Герена
(БЦЖ)



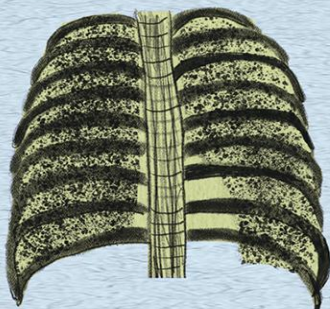
1932 год

Изобретена среда
Левенштейна-Йенсена
для культуральной
диагностики
туберкулеза



1936 год

Бразильский врач
Мануэль де Абреу
разрабатывает
флюорографию
грудной клетки
("абреографию")



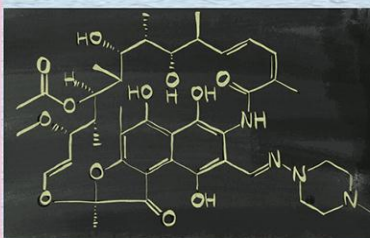
1944 год

Альберт Шатц и
Зельман Ваксман
выделяют
стрептомицин, первый
антибиотик,
эффективный
против туберкулеза



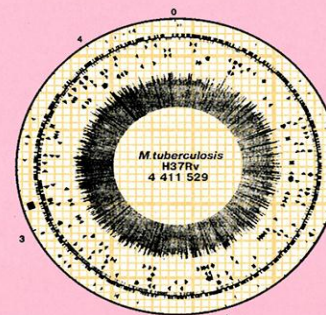
1971 год

Открыт рифампицин,
основное средство
лечения всех форм
туберкулеза среди
имеющихся на
данный момент



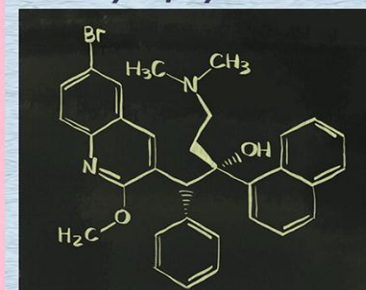
1998 год

Секвенирован геном
возбудителя
туберкулеза,
M. tuberculosis
(штамм H37Rv)



2012 год

Изобретен бедаквилин,
эффективный против
лекарственно-
устойчивых штаммов
туберкулеза



Микобактерии: опасность в разнообразии

- ▶ Возбудители одного рода *Mycobacterium* приводит к развитию четырех вариантов патологических состояний:
- ▶ Туберкулез
- ▶ Микобактериозы
- ▶ Лепра
- ▶ Язвенные поражения кожи (язвы Бурули)

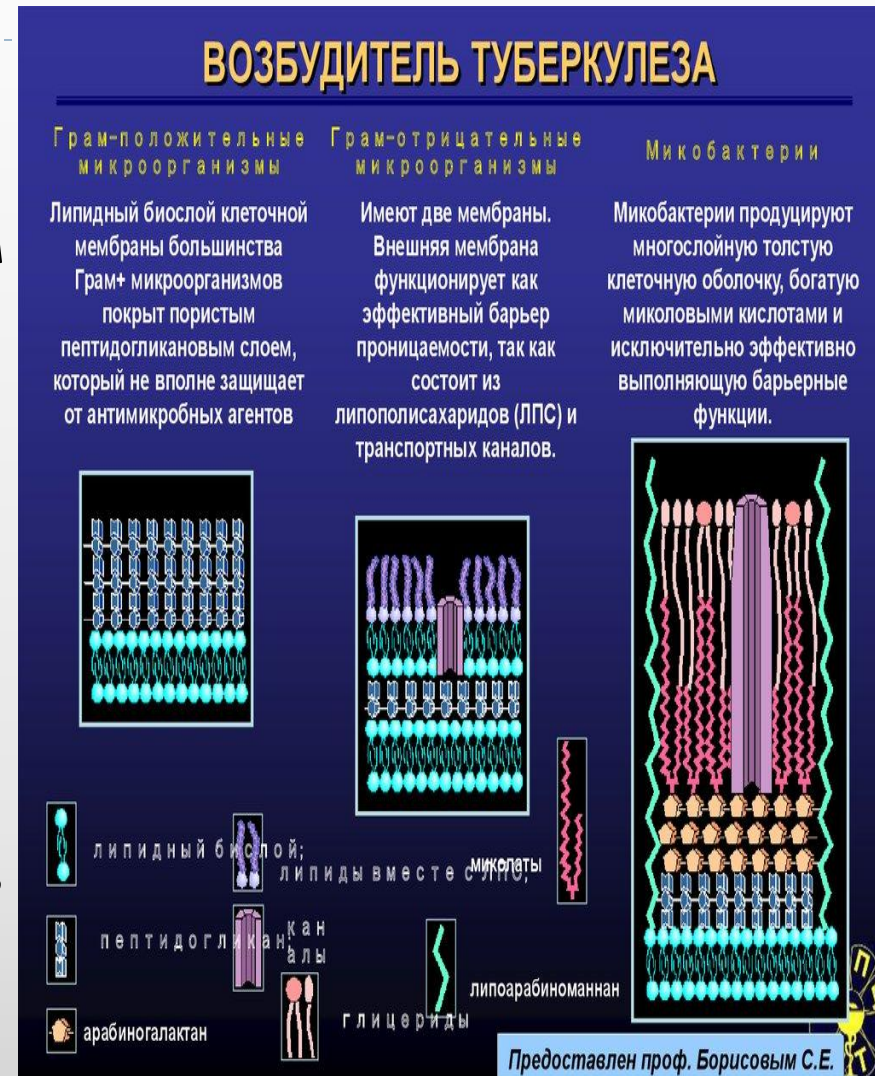
«Особенные» бактерии

- ▶ Микобактерии имеют и другие отличия от собратьев: носят на себе плотную и почти не проницаемую для красителей и антибиотиков клеточную стенку, которая маскирует их и помогает укрыться от преследования нашей иммунной системой.
- ▶ Еще одно отличие микобактерий — их неспешность. В то время как суевливые кишечные палочки, хорошо известные спутники генных инженеров, делятся за 20 минут и потому за ночь вырастают на питательной среде до видимости невооруженным глазом, микобактерии никуда не торопятся. Самые быстрые из них тратят на размножение от трех до семи суток, а такие солидные члены рода, как палочки Коха, «растягивают удовольствие» до трех недель.

Сейчас, в XXI веке, ни о какой романтизации туберкулеза речи не идет. Неизменным остается только стремление ученых и врачей обуздать наконец Микобактерии туберкулеза и победить болезнь. Это очень сложная задача.

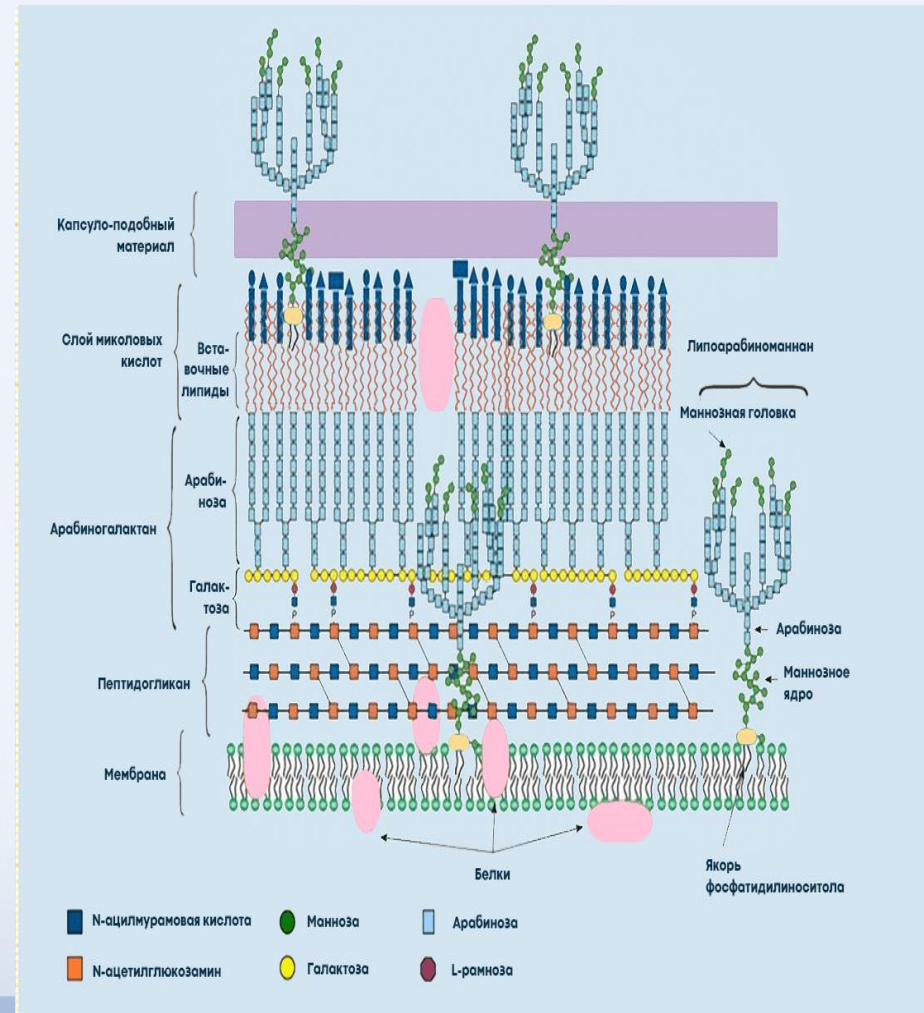
Микробиологическое совершенство:

- ▶ Строение клеточной стенки микобактерии — это ключ к ответу на вопрос, почему туберкулез настолько тяжело победить.
- ▶ Они не образуют спор и капсул: им это просто не нужно — они и без того имеют прочный «бронезилет». Благодаря ему даже поглощенные иммунными клетками микобактерии могут продолжать размножаться.
- ▶ Клеточная стенка микобактерий это самая сложная стенка среди всех прокариот. Поверх обычной для всех клеток живых организмов оболочки — липидной двухслойной мембраны — у микобактерий имеется внушительный «бронезилет», состоящий из нескольких слоев.



Клеточная стенка Микобактерий

- ▶ Специфичность строения мощной гидрофобной стенки, переключение метаболизма из латентного состояния в активное и высокая степень адаптации к иммунной системе макроорганизма делает *M. tuberculosis* невероятно успешным патогеном.
- ▶ Дополнительно ситуацию осложняет глобальное распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)



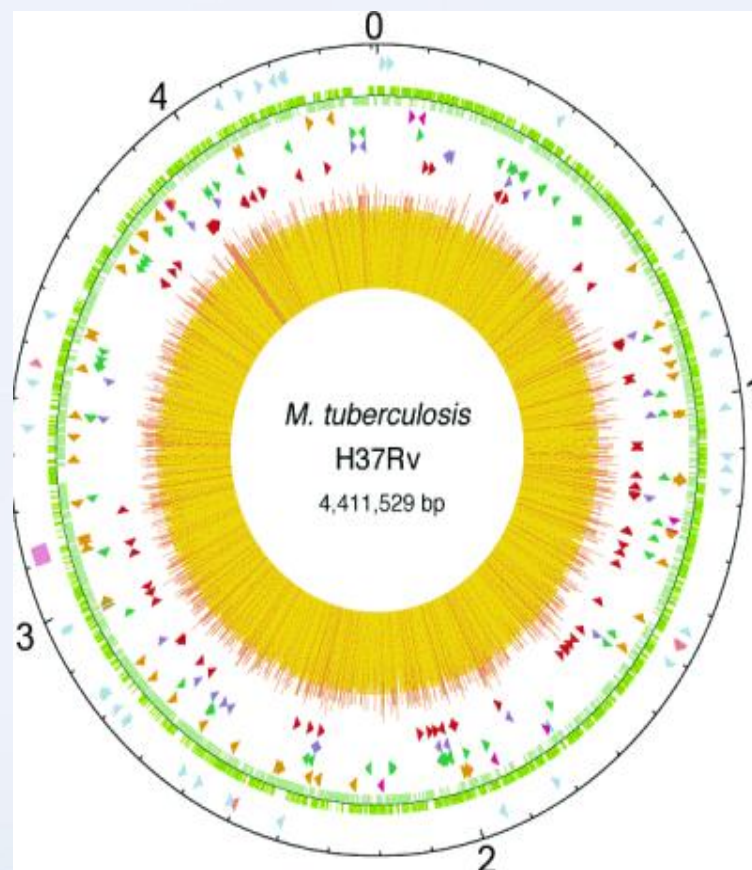
Проблема лекарственной устойчивости

- ▶ Положение усугубляется тем, что возбудитель туберкулеза приспосабливается к созданным для его подавления противотуберкулезным препаратам. Современные лекарства оказывают все меньшее сопротивление новым, мутировавшим формам бактерий.
- ▶ Мы вынуждены констатировать, что способность Микобактерий туберкулеза приспосабливаться и мутировать превосходят ожидаемые результаты от использования новейших противотуберкулезных препаратов. И реалиями нашего времени является информация о регистрации лекарственной устойчивости уже к Бедаквилину, Деламамиду и Линезалиду.

- ▶ Единственный надежный способ противостоять туберкулезу - обнаружить его на начальной стадии. Однако проблема ранней диагностики весьма сложна, поскольку бактерии туберкулеза способны долгое время находиться в латентной форме, а такие бактерии практически невозможно обнаружить традиционными методами.
- ▶ Сегодня ученые полагают, что каждый третий человек - носитель инфекции. Болезнетворные бактерии многие годы способны находиться в организме, никак себя не проявляя. Однако стоит иммунитету по каким-то причинам ослабеть, как они могут "проснуться", и болезнь начнет стремительно прогрессировать. Именно поэтому таким принципиально важным шагом в борьбе с туберкулезом стал открытый недавно метод выявления латентных микобактерий.

Расшифровка генома МБТ позволила:

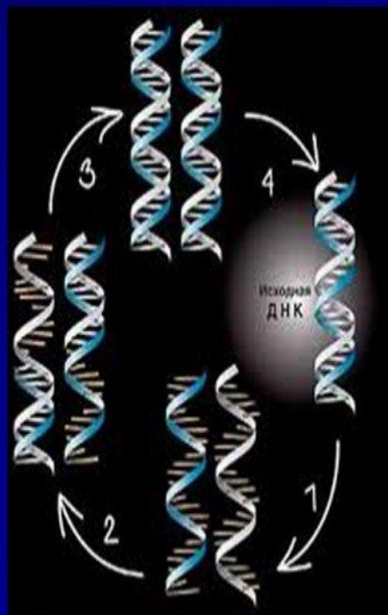
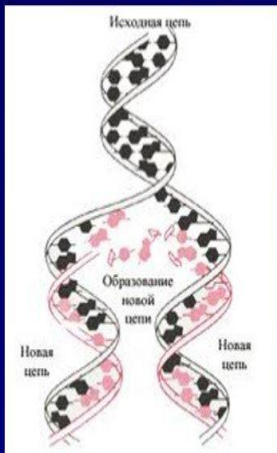
- охарактеризовать элементы генома, присущие микобактериям туберкулезного комплекса;
 - выявить полиморфные последовательности в геноме, позволяющие отличать различные виды и штаммы
- Микобактерии туберкулезного комплекса между собой
- диагностировать мутации в геноме, кодирующие лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам



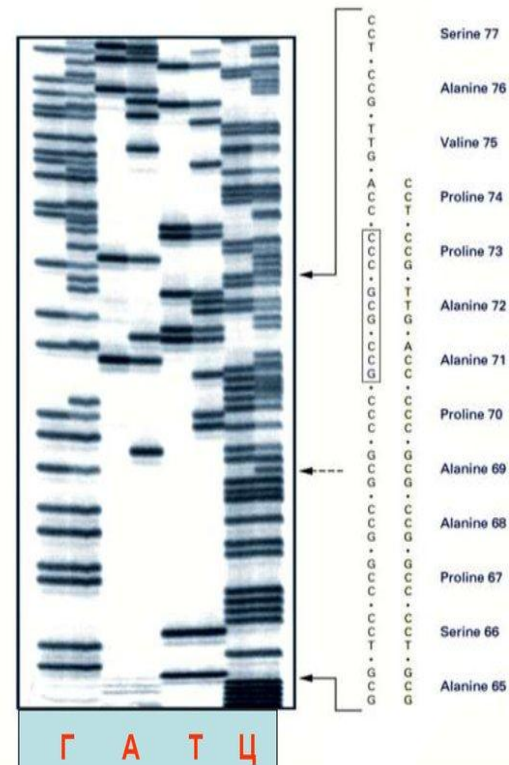
Шаг в диагностике туберкулеза: ПЦР и модификации

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР)

Основу метода составляет многократное образование копий определённого участка ДНК. ПЦР позволяет получить большие количества изучаемого фрагмента ДНК даже в том случае, если в распоряжении исследователя имеется всего лишь одна исходная молекула ДНК. Идентификацию копий ДНК проводят различными методами, например электрофорезом или ИФА



Молекулярно-генетический метод (секвенирование ДНК)



Диагностика от простого к сложному:

Современные технологии микробиологической диагностики туберкулеза

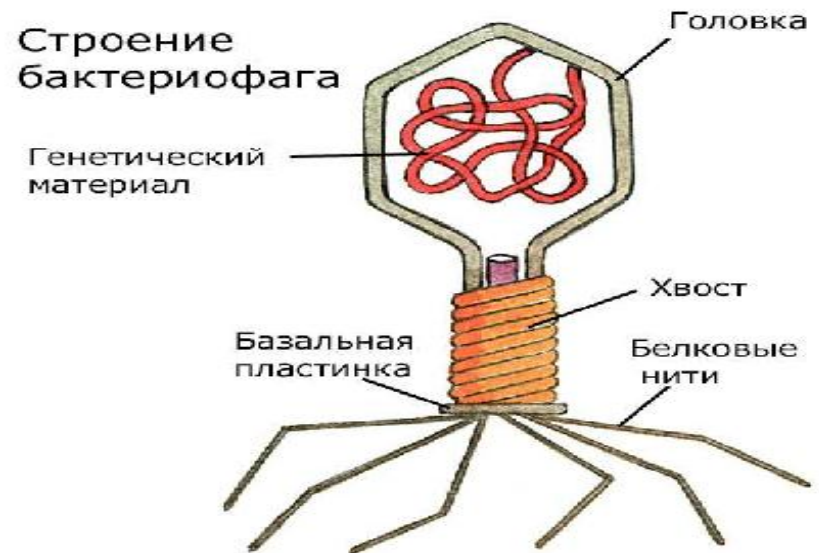


Новые возможности?!

Бактериофаги, самые многочисленные, древние и распространенные на нашей планете вирусы, существующие на Земле свыше 3 млрд лет.

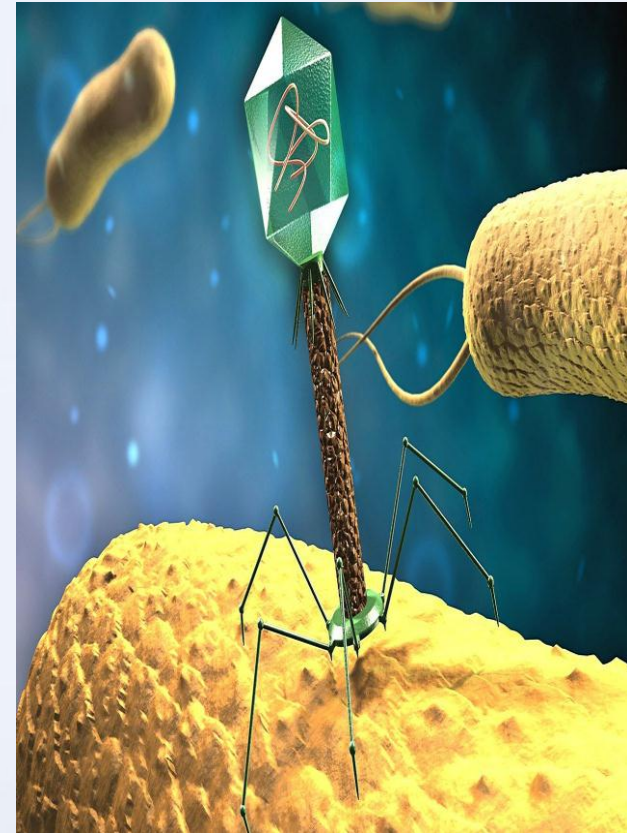
Бактериофа́ги

- вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Чаще всего бактериофаги размножаются внутри бактерий и вызывают их гибель.

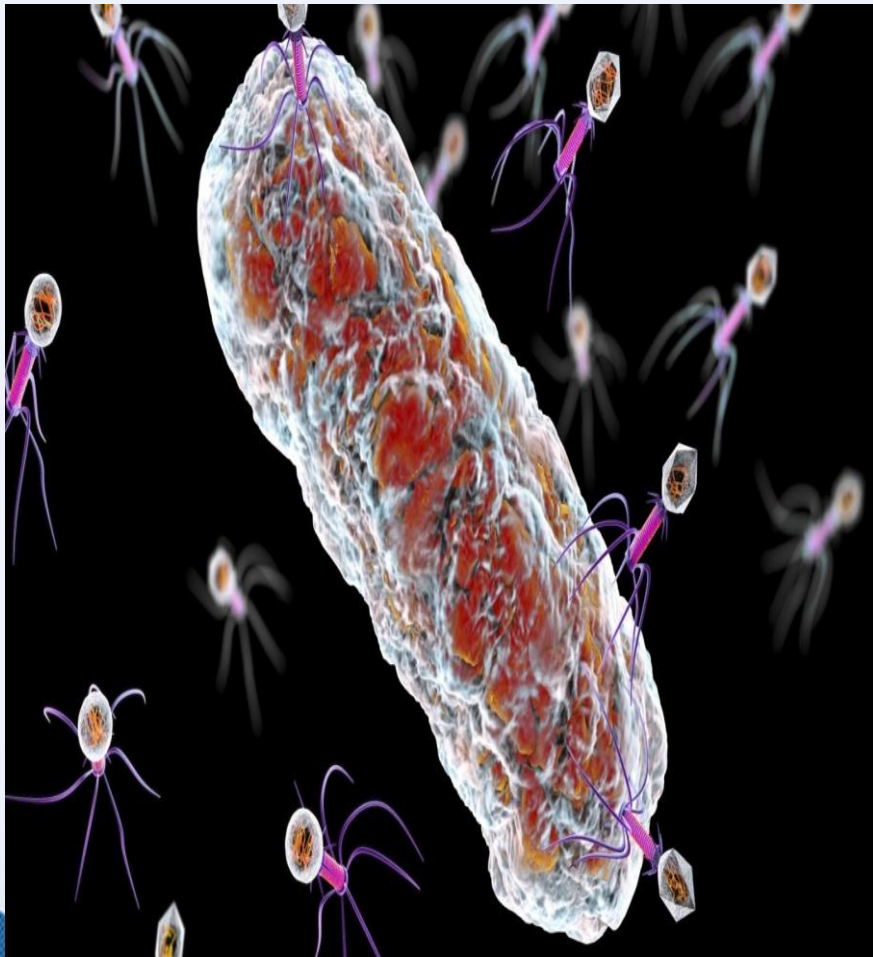


Роль бактериофагов в диагностике и борьбе с микобактерий туберкулеза:

- ▶ Способность микобактериофагов размножаться в микобактериях, как патогенных, так и относительно непатогенных, позволяет их использовать для определения микобактерий, их дифференцирования, определения лекарственной устойчивости к рифампицину,
- ▶ Определение dormancy и реактивации микобактерий туберкулеза с помощью бактериофага
- ▶ *С этой целью с помощью методов генной инженерии были созданы так называемые репортерные микобактериофаги.*



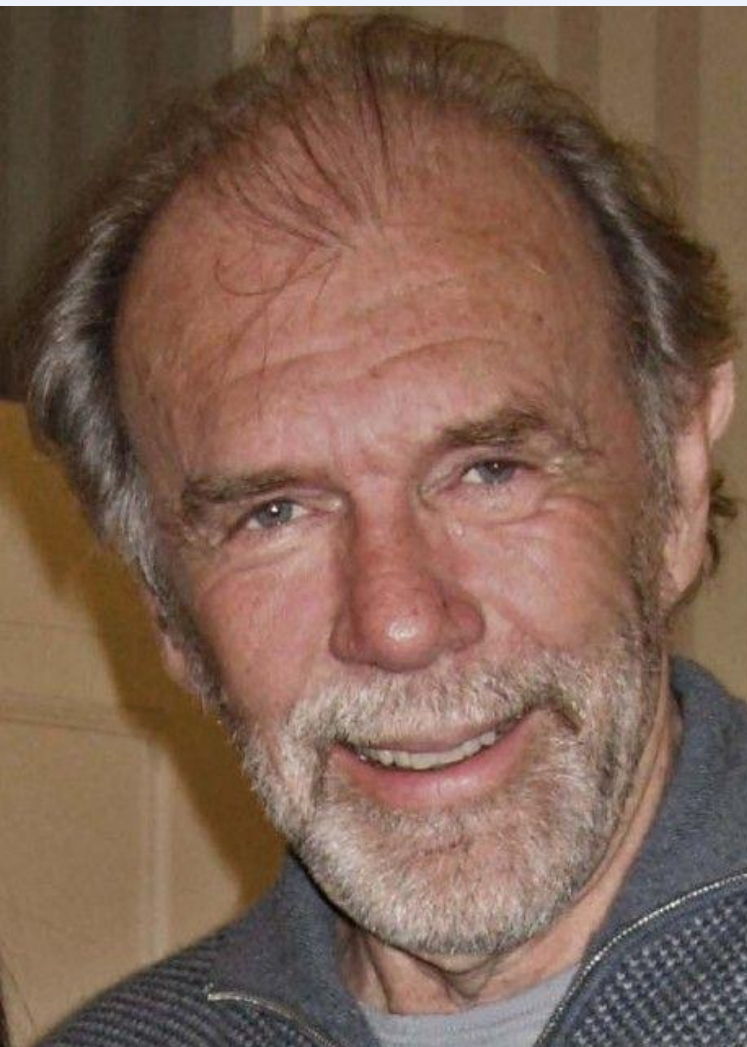
Лечение туберкулеза с использованием «обученных» бактериофагов



В последние годы интерес к лечению туберкулеза с помощью микобактериофагов значительно вырос и обсуждаются аспекты транспорта фагов к зонам туберкулезного воспаления, а также возможная инактивация микобактериофагов в результате образующихся специфических антител.

В будущее без микобактерий?!

- ▶ За последние 20 лет своевременная диагностика и изменившиеся подходы к лечению спасли от туберкулеза 60 миллионов жизней.
- ▶ Возможно, дальнейшее внедрение и разработка новых лекарств, вакцин и диагностических тестов позволят нам совсем скоро оставить в прошлом микобактерии, давних спутников в колонизации земного шара.
- ▶ Воспоминания о них останутся лишь на страницах романтических произведений и в кадрах старых голливудских фильмов.
- ▶ Но пока мы продолжаем борьбу, одновременно восхищаясь противником.



Каждый, кто
уверен в своей
победе, рано или
поздно обретет ее.

© Ричард Бах

Благодарю за внимание!

