

# БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ГЕНІВ НАБУТОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЗБУДНИКІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ (*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*)

Власюк Т.О., Мотроненко В.В., Бертош Н.В.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», [vlasjuk.tania@iit.kpi.ua](mailto:vlasjuk.tania@iit.kpi.ua)

## Abstract

*Drug resistance to existing drugs threatens recent advances in the treatment of drug-resistant tuberculosis, and adequate resistance testing for these drugs is virtually unavailable. Therefore, thorough analysis of the causative agents of tuberculosis plays a key role in effectively controlling this disease. With bioinformatics technologies, a new era in the diagnosis and fight against tuberculosis has become possible.*

**Keywords:** *bioinformatics analysis, Mycobacterium tuberculosis, drug resistance, tuberculosis, antibiotics.*

**Вступ.** Туберкульоз – це тяжке інфекційне захворювання, спричинене мікобактеріями (*Mycobacterium tuberculosis*), яке передається від людини до людини повітряно-крапельним шляхом. Незважаючи на прогрес у боротьбі з ним, поява стійких до ліків штамів, а саме хіміорезистентного туберкульозу, становить серйозну загрозу для здоров'я населення, оскільки вони ускладнюють лікування та підвищують ризик розповсюдження хвороби, що призводить до підвищення рівня смертності [1]. Тому, своєчасна діагностика хвороби в цілому та виявлення наявності хіміорезистентності штамів туберкульозу має вирішальне значення для забезпечення ефективного догляду за пацієнтами та оптимізації стратегій лікування [2].

Біоінформаційний аналіз дає змогу швидко та точно визначити генетичну основу резистентності, що у свою чергу, сприяє розробці індивідуальних схем лікування для пацієнтів із туберкульозом. Це не лише підвищує ефективність лікування, а й зменшує ризик поширення резистентних штамів серед населення [3].

Метою роботи є проведення біоінформаційного аналізу різних штамів *Mycobacterium tuberculosis* – збудника туберкульозу, для виявлення спільних набутих генів резистентності.

**Матеріали та методи.** Було проведено біоінформаційний аналіз 400 випадково обраних штамів *Mycobacterium tuberculosis* для виявлення спільних набутих резистентних генів. Аналіз проводився з використанням програмного забезпечення ResFinder 4.1 для пошуку та аналізу антибіотикорезистентності у бактеріях. Обрані штами почергово завантажували у програму у форматі FASTA. Після біоінформаційного аналізу, отримано списки з визначеними генами, які мають набуту резистентність до певних груп антибіотиків.

**Результати та їх обговорення.** У базі ResFinder 4.1 знаходиться 22 класи антибіотиків та антимікробних речовин, до яких проводився аналіз обраних штамів туберкульозу та визначалась наявність у них резистентних генів [4]. Проаналізувавши отримані результати, було встановлено, що 39,5 % досліджуваних штамів не мають резистентних генів, 17,5 % мають ген *aac(2')-Ic*, 12,5 % штамів містять ген *erm(37)*. З усіх досліджуваних штамів 30,5 % є

полірезистентними і в них наявні гени *aac(2')-Ic* та *erm(37)*. Отже, у більшості досліджуваних штамів (60,5 %), присутні такі гени набутої резистентності: *aac(2')-Ic*, *erm(37)* (як кожен окремо, так і разом), які резистентні до певних груп антибіотиків. А саме: ген *aac(2')-Ic* резистентний до класу антибіотиків аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин, дибекацин, нетилміцин); ген *erm(37)* резистентний до класу антибіотиків макролідів та лінкозамідів (еритроміцин, телітроміцин, лінкоміцин, кліндаміцин).

В результаті дослідження було зафіксовано велику різницю між кількістю резистентних та не резистентних штамів туберкульозу у нашій вибірці. Тому, можна припустити, що деякі препарати, які входять до класу антибіотиків аміноглікозидів, макролідів та лінкозамідів, та використовуються для лікування туберкульозу, можуть стимулювати розвиток резистентності. Запобігти поширенню резистентності можна шляхом попереднього швидкого тестування на чутливість до протитуберкульозних препаратів.

Отже, в результаті проведених досліджень, можна зробити припущення, що резистентні гени *aac(2')-Ic* та *erm(37)* наявні у більшості існуючих штамів збудників туберкульозу. На основі цих результатів буде підібрано праймери та ДНК-маркери, які в подальшому будуть використовуватися для створення ПЛР тест-системи, яка буде спеціально спрямована на ці генетичні маркери. Якщо тест-система виявиться успішною у прогнозі резистентності до антибіотиків, її можна застосовувати в клінічних умовах для швидкої діагностики стійкого до ліків туберкульозу, що дасть змогу підвищити ефективність боротьби з його поширенням в світі.

**Висновки.** В ході біоінформаційного аналізу вибірки досліджуваних штамів *Mycobacterium tuberculosis* визначено гени набутої резистентності до антибіотиків 22 класів. Отримані дані в подальшому будуть використовуватися для розробки альтернативних методів діагностики резистентності туберкульозу до певних антибіотиків, зокрема, до класу антибіотиків аміноглікозидів, а саме гентаміцину, тобраміцину, дибекацину, нетилміцину і класу антибіотиків макролідів та лінкозамідів, а саме еритроміцину, телітроміцину, лінкоміцину та кліндаміцину.

### **Список використаної літератури:**

1. Nardell E. A. Туберкульоз - Інфекційні хвороби - MSD Manual Professional Edition. MSD Manual Professional Edition. URL: <https://www.msmanuals.com/uk/professional/infectious-diseases/mycobacteria/tuberculosis-tb>
2. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis / K. Dheda et al. The Lancet Respiratory Medicine. 2014. Vol. 2, no. 4. P. 321–338. URL: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70031-1)
3. С. В. Кисляк, Є.А. Настенко. Основи молекулярної біології та біоінформатики : навч. посіб. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікор., 2018. 96 с.
4. ResFinder – an open online resource for identification of antimicrobial resistance genes in next-generation sequencing data and prediction of phenotypes from genotypes / A. F. Florensa et al. Microbial Genomics. 2022. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000748M>