

AZƏRBAYCANIN REGIONLARINDA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ŞTAMMLARININ MUTANT VARIANTLARIN RASTGƏLMƏ TEZLİYİ VƏ MUTASIYA TIPLƏRİNİN MÜALİCƏNİN EFFEKTİVLİYİNDƏ ROLU

Axundova İ.M., Abuzərov R.M., Səlimova N.A.*, Seyfəddinova M.N.

Elmi Tədqiqat Ağciyər Xəstəlikləri İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Bu günə qədər vərəm əleyhinə dərman preparatlarına (VƏDP) qarşı davamlılığın müəyyən edilməsi üçün ən sürətli üsul, dərman müqaviməti ilə əlaqəli mutasiyaların təhlili metodudur. Lakin tədqiqatlar göstərir ki, davamlılığın yaranmasında iştirak edən mutasiyaların tezliyi müxtəlif regionlarda fərqlənə bilər. Dərmana davamlılığının molekulyar-bioloji diaqnostik metodlarının effektiv tətbiqi üçün müəyyən bir regionda bu dərmanlara qarşı davamlılığa səbəb olan mutasiyaların tezliyini bilmək vacibdir. Mutasiya variantlarının müalicə effektivliyinə təsirini nəzərə alaraq, sonrakı vərəm xəstələrinin müalicəsində kimyaterapiyanın düzgün seçilməsi nəzəriyyəvi olaraq qiymətləndirilə bilər. Xəstəliyin erkən mərhələsində kimyaterapiyanın düzəldilməsi, farmakoeconomik baxımdan daha məqsədəuyğundur, çünki aşağı qiymətə və müqayisəli effektivliyə malikdir.

Açar sözlər: vərəm mikobakteriyaları, mutasiyalar, dərmana davamlı vərəm.

Aktuallıq. Vərəm mikobakteriyasının (VMB) dərmana davamlılıq fenomeni ilk dəfə vərəmin müalicəsində streptomisin preparatını tətbiq etdikdən sonra aşkar edilmişdir. Antibakterial preparatlara qarşı VMB-nin davamlılığın formalaşması ümumi bioloji qanunauyğunluqlarla izah edilir [9].

Vərəməleyhinə preparatlar (VƏP) öz-özlüyündə dərmana davamlılıq əmələ gətirmir. Rezistentliyin erkən formalaşması artıq bakterial populyasiyada davamlı mikobakteriyanın, yəni mutantların olmasından irəli gəlir. Davamlı mutantların adaptasiya və seleksiya nəzəriyyəsi bir-birini inkar etmir, əksinə *M.tuberculosis* dəyişkən formalarından biri olub, dərmana davamlılığın əsasını təşkil edir. Dərmana davamlı mutantların seleksiyası qeyri-adekvat müalicə və ya monoterapiya nəticəsində əmələ gəlir. Müalicə dövründə belə davamlı formalar çoxalır və dərmana həssaslığı olan mikroblar isə məhv olur [3].

Bakteriyaların genetikasının öyrənilməsi dərman preparatlarına qarşı davamlılığın və patogen xüsusiyyətlərin ötürülmə mexanizminin müəyyən edilməsinə imkan yaratdı. Həssas və davamlı ştammların fenotipik müxtəlifliyi üçün kəmiyyət kriteriyaları dərmanların kritik konsentrasiyası (KK) və minimal inhibitor konsentrasiyası (MİK) hesab edilir. Rezistentlik o, vaxt təyin edilir ki, ştamm preparatın kritik və ya daha çox yüksək dozada təsiri nəticəsində artıb çoxalır [1, 11].

Bütün VƏP mikobakteriyanın müxtəlif subpopulyasiyasına eyni təsir göstərmir. İsoniazid (İNH) digər VƏP ilə müqayisədə ən erkən yüksək bakteriosid aktivliyə malikdir və buna görə də İNH rezistent mutantlar 2 gün müddətində selektiv üstünlüyə

malikdir. Bu müddət vacib hesab edilmir, çünki selektiv üstünlük gələcəkdə özünü biruzə verir. Əgər kimyəvi terapiya müalicənin başlanğıcından 2 gün sonra dayandırılıbsa və nəticə növbəti 2 gün ərzində bəyan olunubsa, onda izoniazidə rezistent mutantların sayı hər mərhələnin sonunda yüksələcək [4, 5].

Mikobakteriyanın bölünməsi zamanı VƏP qarşı rezistentlik spontan olaraq baş verə bilər, lakin müəyyən tezliklə müşahidə edilə bilər. Mutasiyalar bir-biri ilə əlaqədar deyil və *M.tuberculosis* 1 – 2 bölünməsində 10^{-6} - 10^{-8} ən az rast gəlmə tezliyi ilə baş verir. İNH və RİF (rifampisin) davamlılığa səbəb olan mutasiyaların spontan əmələ gəlməsi nadir təsadüfdür – təxminən 10^{-6} - 10^{-18} (nəticə mutasiyaların kofisientinin hasili ilə əldə edilib: $10^{-8} \times 10^{-10}$). RİF qarşı rezistentliyə səbəb olan genetik mutantların rast gəlmə tezliyi 10-10, izoniazidə qarşı 10^{-9} təşkil edir [6, 8, 10].

Ümumiyyətlə, mikroorqanizmlərdə mutasiyaların tezliyi çox yaxın olub, orta hesabla 10^{-5} - 10^{-7} , yəni hər 100.000 və ya 10.000.000 gəndən biri, yeni baş vermiş mutasiyanı daşıyır. Vərəm kavernasında mikobakterial populyasiyanın səviyyəsi 10^8 - 10^{11} təşkil edir və orada bütün VƏP qarşı davamlı mikobakterial hüceyrələr olur. Ocaqda və kazeoz fokuslarda isə 102-105 olmaqla VƏP qarşı davamlı hüceyrələr mövcuddur. Eyni vaxtda İNH və RİF qarşı spontan dərmana davamlılıq (MDR) ehtimalı $2,56 \times 10^{-10}$ təşkil edir [12].

Bildiyimiz kimi, VƏP qarşı mutasiyaların rast gəlmə tezliyi və onların tipləri müxtəlif regionlarda fərqlidir və *M.tuberculosis*-in genetik elementlərinin lokalizasiyası, müxtəlifliyi vərəm mikobakteriyası ştammlarının differensiasiyasının molekulyar

*e-mail: dr_s_nuriye@mail.ru

epidemiologiyada böyük əhəmiyyət kəsb edir [2, 7].

İşin məqsədi. Azərbaycan ərazisində rast gəlinən VMB ştamplarının molekulyar-genetik tədqiqi nəticəsində *M.tuberculosis* VƏP qarşı davamlılıq spektrini öyrənməklə, genetik mutasiyaların yayılma intensivliyini və xüsusiyyətlərini araşdırılmasından ibarətdir.

Material və metodlar. Qarşıya qoyulan məqsədə nail olmaq üçün Azərbaycanın regionlarını üzrə 8 zona müayinlərə cəlb edilmişdir və ümumi bölgələr üzrə 2012-2021-ci il tarixlərindəki 8420 xəstənin molekulyar-genetik analizinin retrospektiv

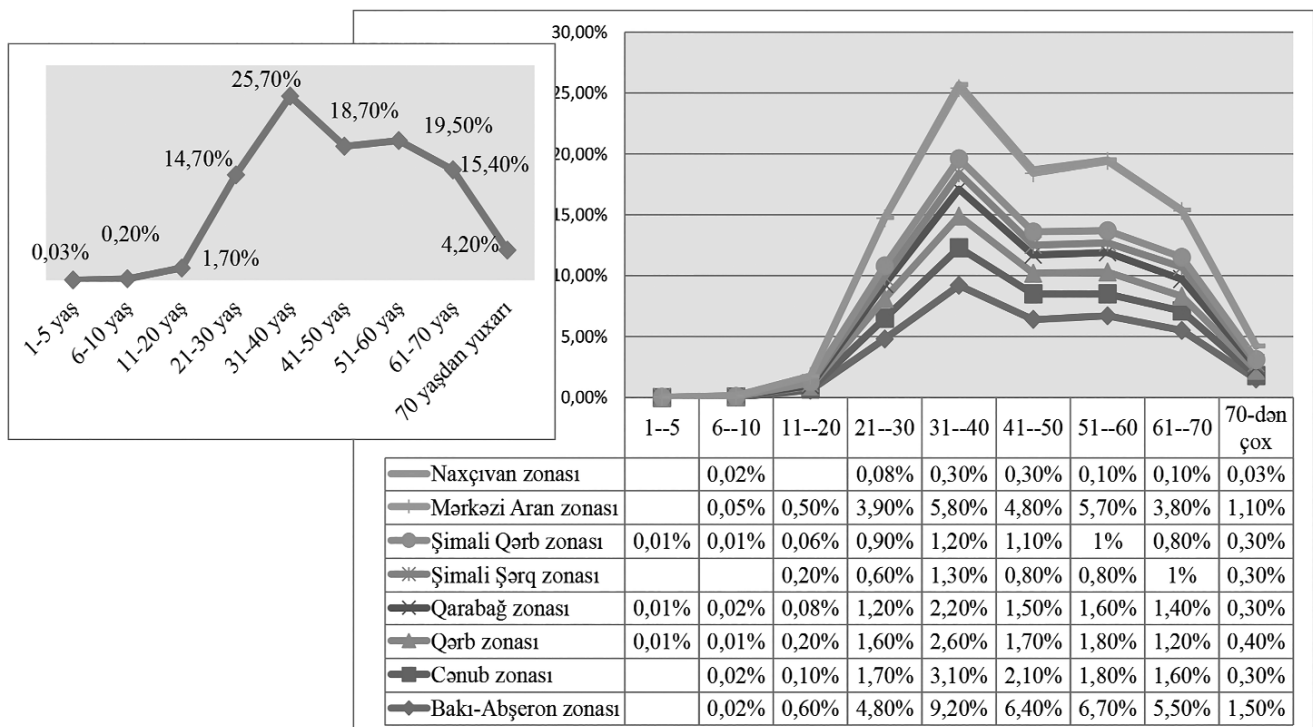
təhlili aparılmışdır. Cədvəldən göründüyü kimi ən çox qeydiyyat 34,6% (n=2916) Bakı-Abşeron zonası və 25,7% (n=2163) olmaqla Mərkəzi Aran zonasının payına düşür (cədv. 1).

Müayinəyə cəlb edilmiş xəstələrin 70,5% (n=5934) ilkin xəstə; 29,4% (n=2486) müalicəyə nəzarət üçün təkrar xəstələr təşkil etmişdir. Xəstələrdən 73% kişi (n=6152); 27% qadınlar (n=2268) olmuşdur. Xəstələrin yaş həddi 3-92 yaş həddində tərəddüd etmişdir. Birinci yerdə rast gəmə tezliyinə görə 31-40 yaş həddi (25,7%), ikinci yerdə isə 51-60 yaş (19,5%) üstünlük təşkil etmişdir (şək. 1).

Cədvəl 1

Azərbaycanın bölgələri üzrə tədqiqata cəlb edilmiş xəstələrin sayı

Azərbaycanın regionları	Xəstələrin sayı	
	(n)	%
Bakı-Abşeron zonası	2916	34,60%
Cənub zonası	906	10,80%
Qərb zonası	796	9,40%
Qarabağ zonası	704	8,40%
Şimali Şərq zonası	405	4,80%
Şimali Qərb zonası	455	5,40%
Mərkəzi Aran zonası	2163	25,70%
Naxçıvan zonası	75	0,90%
Cəmi	8420	100%



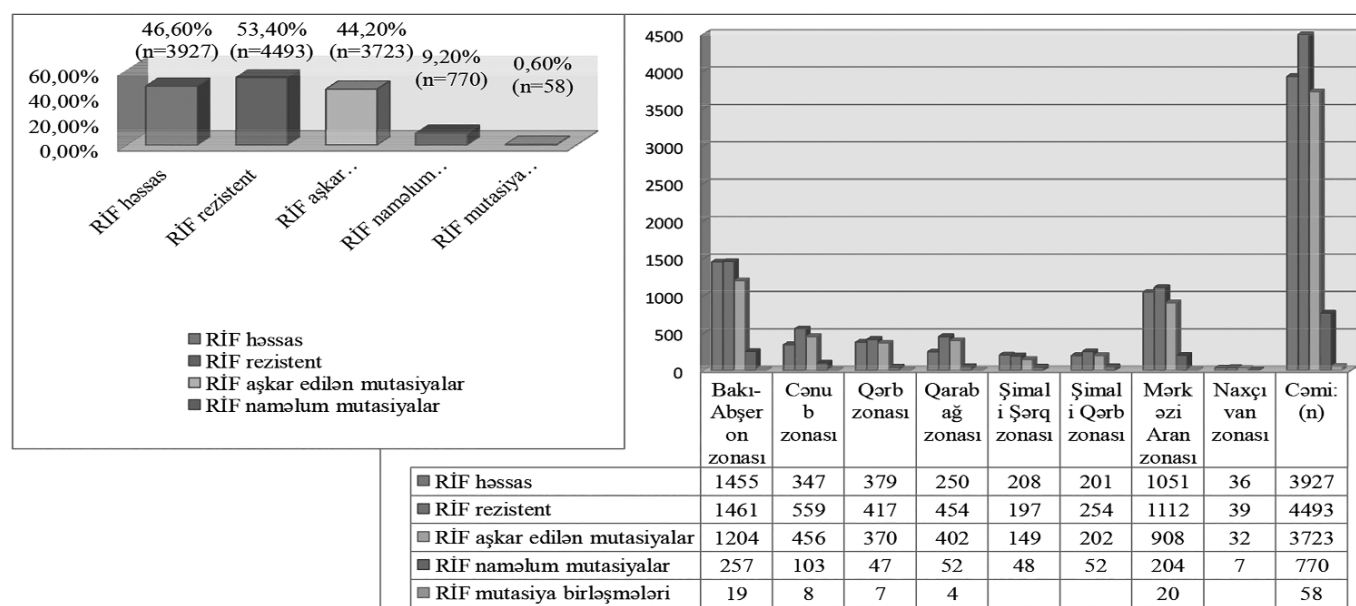
Şək. 1. Xəstələrin yaş həddinə görə xüsusi çəkisi

Vərəməleyhinə preparatlara qarşı rezistentliyin təyini mikroskopiyası müsbət olan bəlgəm nümunələrinin hibrid texnologiyaya əsaslanan multi-pleks PZR (Polimeraza zəncirvari reaksiya) üsulu HAİN testi ilə müəyyən edilmişdir. HAİN testi (GenoType MTBDRplus V2 və GenoType MTBDRsl V2) vərəmin sürətli diaqnostikasında, həmçinin birinci və ikinci sıra dərmanlara qarşı rezistentliyin təyində mikobakteriyaların genomunda ən çox rast gəlinən mutasiyaların aşkarlanmasına əsaslanır, üç mərhələni (DNT ekstraksiya, amplifikasiya və hibridləşmə) əhatə edir, qısa müddət ərzində nəticə əldə edilir. HAİN test sistemi rifampisinə qarşı davamlılıq üçün həssaslıq 96,7% və spesifiklik 98,8%; izoniazidə qarşı davamlılıq üçün həssaslıq 90,2% və spesifiklik 99,2%; florxinolon qrupu preparatlarına qarşı davamlılıq üçün həssaslıq 86,2% və spesifiklik 98,6% və ikinci sıra inyeksiyalara qarşı davamlılıq üçün həssaslıq 87,0% və spesifiklik 99,5% təşkil edir. Mycobacterium tuberculosis genomunda baş verən struktur dəyişikliklərə əsaslanaraq, mutasiyaların spektrini, rezistentliyin səviyyəsini müəyyən etməklə kimyəvi terapiyanın korreksiyasını vaxtında aparmaq və müalicə taktikasını düzgün seçmək mümkündür. Hain testi vasitəsilə rifampisin preparatına qarşı 10 variantda, izoniazid preparatına qarşı 6 variantda, florxinalonlara qarşı 9 variantda, inyeksiya preparatlarına qarşı (Kanamisin, kapriomisin və amikasin) 3 variantda mutasiya aşkar edilir.

Nəticələrin müzakirəsi. Molekulyar-genetik

müayinənin nəticəsində 8420 nümunədən 46,6% (n=3927) RİF qarşı həssaslıq, 53,4% (n=4493) nümunədə RİF davamlı rpoB genində müxtəlif kodonlarda lokalizasiya olunan rezistentlik qeydə alınmışdır. Davamlılıq aşkar edilmiş 4493 nümunənin 9,2% (n=770) naməlum mutasiyalar müəyyən edilmişdir, yəni rpoB genin müəyyən kodonlarında mutasiya tipi məlum olmayan rezistentliyə təsadüf edilmişdir. Buna səbəb HAİN metodunun rast gəlmə tezliyinə görə daha çox üstünlük təşkil edən mutasiyaları müəyyən edilməsi ilə əlaqədardır və sonradan sekvens üsulu ilə daha geniş spektrə malik mutasiyaların aşdırılmasını tələb edir. Müayinə zamanı 44,2% (n=3723) nümunədə müxtəlif kodonlarda 10 variantda mutasiya aşkar edilmişdir və 0,6% mutasiya birləşmələri qeydə alınıb, yəni eyni vaxtda bir və ya bir neçə mutasiyalar rpoB geninin müxtəlif kodonlarında təsadüf edilmişdir (şək. 2).

Bütün regionlar üzrə ən çox təsadüf edilən mutasiya 36,4% olmaqla rifampisinə qarşı yüksək davamlılıq əmələ gətirən rpoB genində 531 kodonda Serin Leysin (S531L) əvəz olunması ilə müşayiət edilən mutasiya təşkil etmişdir. Ümumilikdə, ikinci yerdə rastgəlmə tezliyinə görə 3,7% olmaqla 526 kodonda histiamin asparagin (H526D), üçüncü yerdə 2% olmaqla 516 kodonda histiamin valin (D516V) əvəz olunması üstünlük təşkil etmişdir. Cədvəldən göründüyü kimi regionlar üzrə müqayisəli səciyyələnməsində isə ikinci yerdə Qarabağ zonası üzrə 526 kodonda histiamin tirozin



Şək. 2. Azərbaycanın bölgələr üzrə molekulyar-genetik müayinəyə cəlb edilmiş xəstələrin bəlgəm nümunələrinin HAİN testi ilə Rifampisin preparatına qarşı davamlılığın nəticəsi

(H526Y), Mərkəzi Aran zonada isə 516 kodonda histiamin valin (D516V) üstünlük təşkil etməsi aşkarlanmışdır. Eləcə də Bakı-Abşeron zonası və

Mərkəzi Aran zonalarında digər zonalardan fərqli olaraq, nadir rast gəlinən mutasiyalara təsadüf edilmişdir, xüsusilə Mərkəzi Aran zonasında (cədv. 2).

Cədvəl 2

Azərbaycanın bölgələr üzrə vərəm mikobakteriyasının rifampisinə davamlı rpoB genində aşkar olunan mutasiyaların rastgəlmə tezliyi

Rifampisinə davamlı rpoB gen										
Azərbaycanın regionları	F505 L	E510 H	Q513 P	S522 L	N518I	D516 V	H526 R	H526 Y	H526 D	S531L
Bakı-Abşeron zonası		7		4	3	41	1	47	105	1015
Cənub zonası				1	1	16		31	40	375
Qərb zonası				1	1	16		19	36	304
Qarabağ zonası						16	1	19	18	352
Şimali Şərq zonası					1	5	2	9	20	112
Şimali Qərb zonası		1				6	1	5	24	165
Mərkəzi Aran zonası	2	8	3	1	2	67	2	55	66	722
Naxçıvan zonası						1	1	4	2	24
Cəmi: (n)	2	16	3	7	8	168	8	189	311	3069
Cəmi: (%)	0,02 %	0,20 %	0,04 %	0,08 %	0,09 %	2,00 %	0,09 %	2,20 %	3,70 %	36,40 %

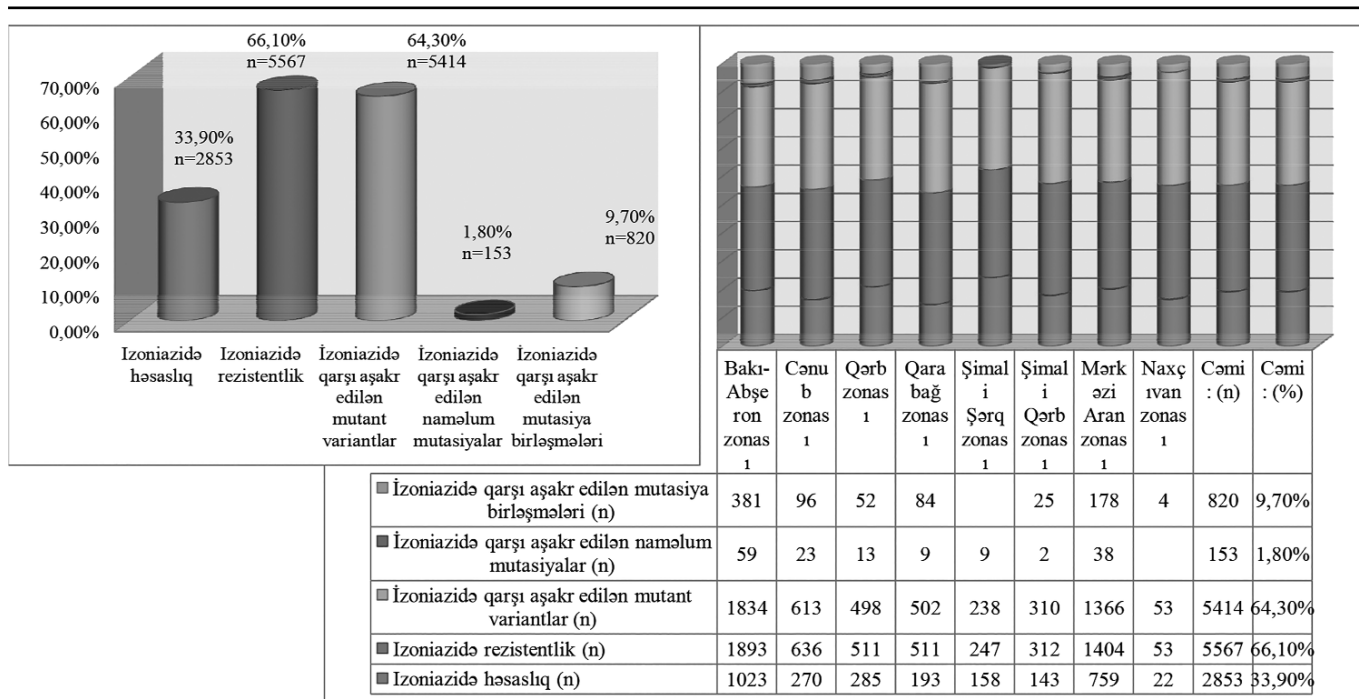
İzoniazidə qarşı davamlılığın nəticələrinə gəldikdə 33,2% halda həssaslıq, 66,1% rezistentlik qeydə alınıb ki, bunun da 64,3% mutasiya variantların və 1,8% naməlum mutasiyaların payına düşür, eləcə də 9,7% halda mutasiya birləşmələri qeydə alınıb. Rifampisin preparatı ilə müqayisədə izoni-azidə qarşı rezistentlik üstünlük təşkil edib, eləcə də mutasiya birləşmələrinə daha çox təsadüf edilib, naməlum mutasiyalar isə rifampisinlə müqayisədə az müşahidə edilib. Əsas mutasiya birləşmələri eyni vaxtda izoniiazidə qarşı rezistentliyə səbəb olan həm katG, həm də inhA genlərində təsadüf edildiyindən üstünlük təşkil etmişdir (şək. 3).

HAİN testi ilə müayinə zamanı İNH preparatına davamlı 6 müxtəlif variantda mutasiya aşkarlanmışdır. Azərbaycanın bütün bölgələri üzrə rastgəlmə tezliyinə görə üstünlük təşkil edən 60,3% olmaqla katG genində 315 kodonda serin aminturşusunun treonin aminturşusuna əvəz olunması ilə müşayiət edilən 1ci tip variantda mutasiyanın (S315T1) üstünlük təşkil etməsidir. İkinci yerdə isə 12,3% inhA genində genin 15-ci

pozisiyasında sitozin nukleotidinin timin nukleotid-inə əvəz olunması ilə qeyd edilən dəqiq mutasiyanın (C15T) olmasıdır. Regionlar arasındakı müqayisəli səciyyələnmədə isə cədvəldən göründüyü kimi xüsusi ciddi fərq qeydə alınmayıb, sadəcə Bakı zonasında katG genində 315 kodonda serin treonin 2-ci tip mutasiya (S315T2) və eləcə də Cənub zonası və Mərkəzi Aran zonaları da daxil olmaqla, inhA genin 8-ci pozisiyasında timin sitozin əvəz olunması mutasiya variantının (T8C) digər regionlarla müqayisədə daha çox qeydə alındığına təsadüf edilmişdir (cədv. 3).

Aparılan tədqiqatda 4261 nümunədə ikinci sıra VƏP qarşı davamlılığın təyini aparılmışdır. Nəticədə Ftorxinalon qrupu preparatına qarşı həssaslıq 78,5%; rezistentlik 21,5% təşkil etmişdir. Rezistent ştamların 18,5%-də mutasiya variantı, 3%-də naməlum mutasiyalar aşkarlanmışdır (xüsusilə gyrB genində), 2%-də mutasiya birləşmələri qeydə alınmışdır (şək. 4).

Ftorxinalon qrupu preparatlarına qarşı aşkar edilən mutasiyalardan rastgəlmə tezliyinə görə bir-



Şək. 3. Azərbaycanın bölgələr üzrə molekulyar-genetik müayinəyə cəlb edilmiş xəstələrin bəlgəm nümunələrinin HAIN testi ilə İsoniazid prepratına qarşı davamlılığın nəticəsi

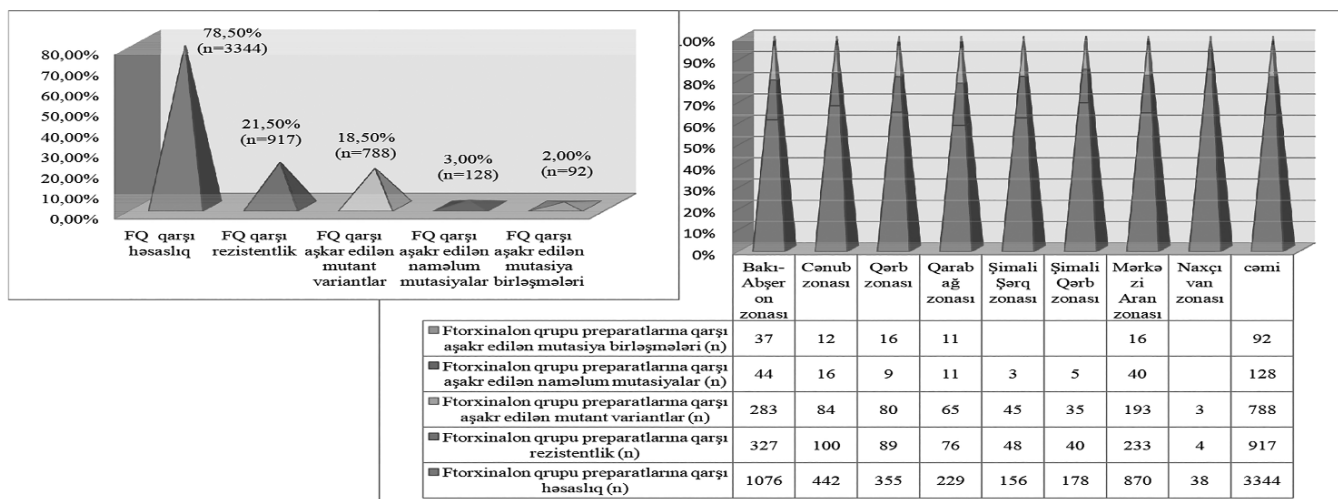
Cədvəl 3

Azərbaycanın bölgələr üzrə VMB-nin isoniazidə davamlı katG, inhA genlərində aşkar olunan mutasiyaların rastgəlmə tezliyi

Azərbaycanın regionları	katG gen		inhA gen			
	S315T1	S315T2	C15T	A16C	T8C	T8A
Bakı-Abşeron zonası	1828	11	354	2	17	3
Cənub zonası	559		137		13	
Qərb zonası	461	1	77	1	7	3
Qarabağ zonası	472	3	103	1	6	1
Şimali Şərq zonası	177		52		9	
Şimali Qərb zonası	275		56		4	
Mərkəzi Aran zonası	1255	3	252	2	27	5
Naxçıvan zonası	50		7			
Cəmi: (n)	5077	18	1038	6	83	12
Cəmi: (%)	60,30%	0,20%	12,30%	0,07%	1,00%	0,10%

inci yerdə gyrA geninin 94-cü pozisiyada aspartik aminturşusunun qlisin aminturşusuna əvəzlənməsi (D94G), ikinci yerdə 90-cı pozisiyada alanin aminturşusunun valin aminturşusuna əvəzlənməsi (A90V), üçüncü yerdə isə 94-ci pozisiyada aspartik alanin mutasiya (D94A) variantı üstünlük təşkil etmişdir. Cədv. 4-dən göründüyü kimi regionlar arasındakı müqayisəli səciyyənlənmədə gyrA genindəki mutasiya variantlarında, xüsusi ciddi fərqləndirilməsi qeydə alınmır, lakin Bakı və Mərkəzi Aran zonala-

rında digər zonalardan fərqli olaraq, FQ qrupu preparatlarına qarşı rezistentlikdə gyrB genində N538D (asparagin-aspartik) mutasiya tipi müşahidə edilmişdir və E540V mutasiya variantı (qlisin valin əvəzlənməsi tip mutasiya) ümumiyyətlə Azərbaycanın bölgələrində aşkar edilməyib. Mutasiya birləşmələri daha çox gyrA genindəki D94N/D94Y (aspartik-treonin əvəzlənməsi tip mutasiya)/(aspartik-tirozin əvəzlənməsi tip mutasiya) mutasiyalarının üzərinə düşmüşdür (cədv. 4).



Şek. 4. Azərbaycanın bölgələr üzrə molekulyar-genetik müayinəyə cəlb edilmiş xəstələrin bəlgəm nümunələrinin HAIN testi ilə Ftorxinalon qrupu preparatına qarşı davamlılığın nəticəsi

Cədvəl 4

Azərbaycan regionları üzrə VMB-nin Ftorxinalon qrupu preparatlarına qarşı davamlılığa səbəb olan gyrA və gyrB genlərində aşkar olunan mutasiyaların rastgəlmə tezliyi

Azərbaycan regionları	gyrA gen							gyrB gen	
	A90V	S91P	D94A	D94N	D94Y	D94G	D94H	N538D	E540V
Bakı-Abşeron zonası	56	53	43	27	27	109	2	3	-
Cənub zonası	23	5	14	11	11	29	3		-
Qərb zonası	31	4	8	10	10	33			-
Qarabağ zonası	15	2	10	9	9	31			-
Şimali Şərq zonası	7	11	3	4	4	16			
Şimali Qərb zonası	11	1	4	2	2	14	1		-
Mərkəzi Aran zonası	42	11	30	13	13	88	1	1	-
Naxçıvan zonası		1				1	1		-
Cəmi: (n)	185	88	112	76	76	321	8	4	-
Cəmi: (%)	4,30%	2,10%	2,60%	1,80%	1,80%	7,50%	0,20%	1,00%	-

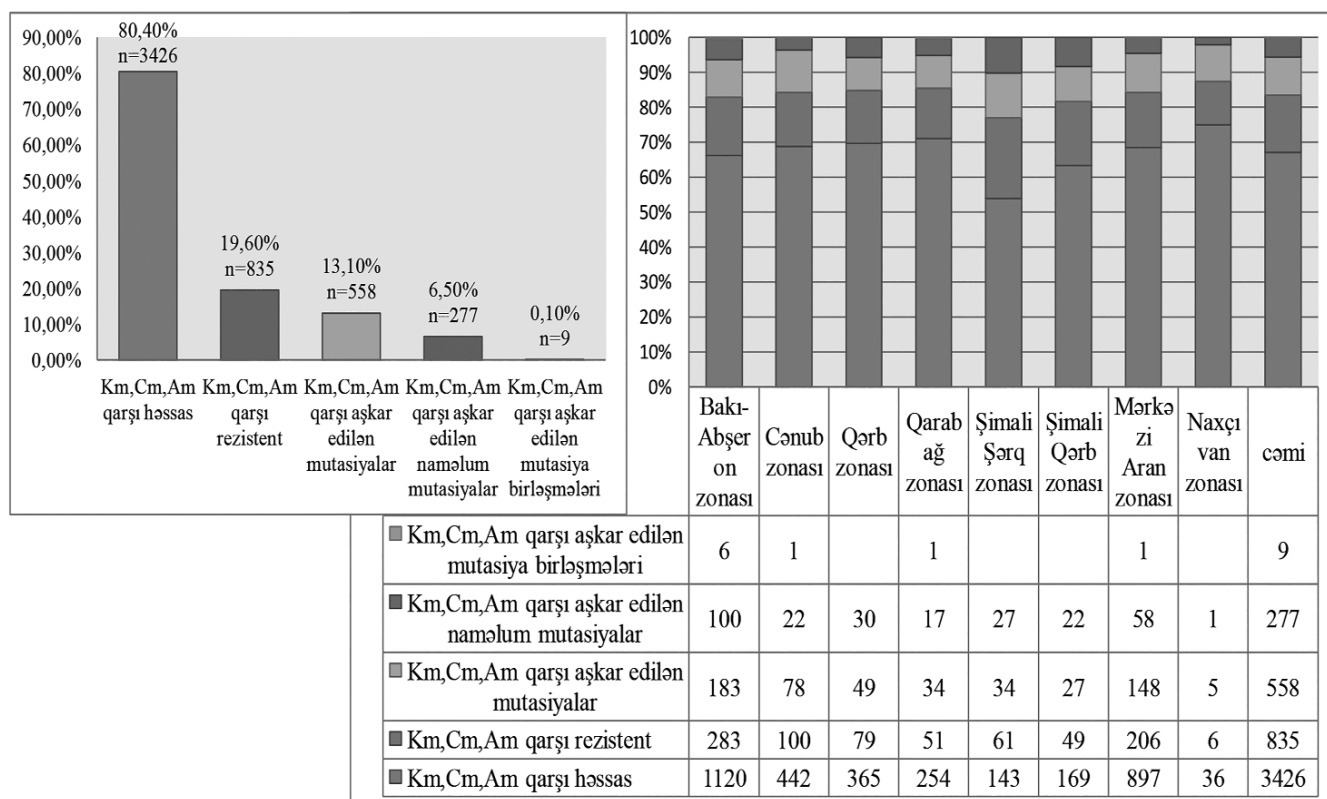
Kapreomisin, kanamisin və amikasinə qarşı davamlılığın nəticələrində isə 80,4% həssaslıq, 19,6% rezistentlik qeydə alınmışdır, bunun 13,1% rrs genində mutasiya variantlarının, 6,5%-i isə eis genində naməlum mutasiyaların payına düşmüşdür (şek. 5).

Kanamisin, kapriomisin və amikasinə qarşı davamlılığa səbəb olan rrs və eis genlərdə aşkar olunan mutasiyaların rastgəlmə tezliyini əks etdirən cədvəldən görüldüyü kimi rrs gendə 1401 pozisiyada 10,6% alanin nukleotidinin guanin nukleotidinə əvəz olunması (A1401G) ilə müşahidə edilən mutasiya variantı üstünlük təşkil etmişdir. İkinci yerdə isə eis genində 2,3% 14-ci pozisiyada sitozin timin əvəzlənməsi (C14T) aşkarlanmışdır. Regionlar arasındakı müqayisəli səciyyəllənmədə xüsusi

ciddi fərq müəyyən edilməmişdir, sadəcə Bakı, Mərkəzi Aran və Qərb zonalarında digər zonalarından fərqli olaraq, rrs gendə qanin timin mutasiya variantı (G1484T) qeyd edilmişdir (cədv. 5).

Yekun

1. Rifampisinə qarşı rpoB genində S531L tip mutasiyası yüksək davamlılıq əmələ gətirir və bu tip mutasiyalarda rifampisin preparatı ilə müalicə tam effektivdir.
2. İzoniazid preparatına qarşı katG genində S315T1 tip mutasiya yüksək davamlılıq əmələ gətirir və bu tip mutasiyada preparatın dozası artırılsa da müalicə effekti olmur; inhA genində C15T tip mutasiya izoniazidə qarşı zəif davamlılıq əmələ gətirir və izoniazidin yüksək dozasında müalicəni davam etmək



Şək. 5. Azərbaycanın bölgələr üzrə molekulyar-genetik müayinəyə cəlb edilmiş xəstələrin bəlgəm nümunələrinin HAIN testi ilə Kanamisin, kapriomisin və amikasinə preparatlarına qarşı davamlılığın nəticəsi

Cədvəl 5

Azərbaycanın regionları üzrə VMB-nın Kanamisin, kapriomisin və amikasinə qarşı davamlığa səbəb olan rrs və eis genlərdə aşkar olunan mutasiyaların rastgəlmə tezliyi

Azərbaycanın regionları	rrs gen		eis gen
	A1401G	G1484T	C14T
Bakı-Abşeron zonası	140	8	41
Cənub zonası	65		14
Qərb zonası	44	1	4
Qarabağ zonası	28		7
Şimali Şərq zonası	29		5
Şimali Qərb zonası	19	1	7
Mərkəzi Aran zonası	124	3	22
Naxçıvan zonası	5		
Cəmi: (n)	454	13	100
Cəmi: (%)	10,60%	0,30%	2,30%

olar

3. *inhA* genində aşkar edilən mutasiyalar etion-

namid və protionamid preparatlarına qarşı da davamlılıq yaradır. Bu səbəbdən preparatın

- yüksək dozasında belə müalicə effektsizdir.
4. D94G, D94A, D94H və D94N /D94Y tip mutasiyalarda levofloksasin (Lfx) qarşı davamlılıq müəyyən edilmişdir və mofloksasin (Mfx) üçün yüksək MİK səviyyəsi ilə əlaqəli mutasiya aşkar olunmuşdur ki, Lfx və Mfx yüksək dozasında belə müalicə effektsiz olur.
 5. A90V, S91P, N538D və E540V tip mutasiyada Lfx qarşı davamlılıq müəyyən edilmişdir və Mfx üçün aşağı MİK səviyyəsi ilə əlaqəli mutasiya aşkar olunmuşdur ki, levofloksasinlə yüksək dozada müalicə effektsizdir, Mfx-in yüksək dozada istifadə etmək olar.
 6. Kapriomisin, kanamisin və amikasinə qarşı davamlılığa səbəb olan rrs genində lokalisazi-

ya olunmuş A1401G və G1484T tip mutasiyasılarda müalicəni bu preparatlar ilə yüksək dozada davam etmək effektsizdir, eis genində C14T tip mutasiyada kanamisinlə müalicə effektsizdir, amikasin və kapreomisinlə müalicə effektivlik ehtimal olunur.

Beləliklə, molekulyar-genetik təhlildə əldə edilən mutasiya variantlarının müalicənin effektivliyində təsir xüsusiyyətlərini nəzərə alaraq, vərəmli xəstələrin sonrakı müalicəsində kimyəviterapiyanın düzgün seçilməsi konseptual hesab edilə bilər. Xəstəliyin erkən mərhələsində kimyəvi terapiyanın düzgün seçilməsi farmakoiqtisadi baxımdan daha məqsədə uyğundu, çünki o, aşağı xərclər və müqayisə olunan effektivliyi ilə xarakterizə olunur.

ƏDƏBİYYAT – ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Васильева И.А., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г. и др. Эффективность химиотерапии туберкулеза у больных, выделяющих лекарственно-устойчивые штаммы М. Tuberculosis с различными генотипами // Пробл. туберкулеза. - 2004. - № 8. - С.25-27.
2. Карачунский М.А., Л.Н. Черноусова. // Молекулярная эпидемиология туберкулеза. // Пробл.туб. 2007. – № 4. – С. 3 – 7.
3. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция. Б.И.Вишневский./ Медицинский Альянс №1 2017, с.29-35.
4. Мишин В.Ю. Актуальные вопросы туберкулеза органов дыхания. — М.. 2003. — 87 с.
5. Наумов А.Г., Павлуни А.В. Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? Пульмонология. 2021;31(1):100-108.
6. Норкина О.В., Филипенко М.Л., Никонова А.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика устойчивых к рифампицину изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Новосибирске // Пробл. туберкулеза. — 2003. - № 12. - С.22-25.
7. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О./Молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза./ Пробл. туб. – 2001. – № - .С. 48 – 49.
8. Тунгусова О.С., Марьяндышев А.О. Молекулярная генетика микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза.- 2003. - № 2. - С.43-45.
9. Уразова О. И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 5-13
10. Хейфец Л.Б.Жикробиологические аспекты выявления больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью // Пробл. туберкулеза - 2004. - № 5. - С.3-6.
11. Фтизиопульмонология: учебник. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Митронин А.В. и др., Москва , «Гэотар – Медиа». , 2007 г.
12. Riska P. F., Jacobs W. R., Alland D. // Intern. J. Tubercul. Lung Dis.– 2000. – V. 4, N 2.– P. S4–S10.

РЕЗЮМЕ

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАНТНЫХ ВАРИАНТОВ ШТАММОВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕГИОНАХ АЗЕРБАЙДЖАНА И РОЛЬ ТИПОВ МУТАЦИЙ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Ахундова И.М., Абузаров Р.М., Салимова Н.А., Сейфаддинова М.Н.

Научно-Исследовательский Институт Легочных Заболеваний, Баку, Азербайджан

На сегодняшний день самым быстрым способом определения устойчивости к противотуберкулезным препаратом (ПТП) является метод анализа мутаций, ассоциированных с лекарственной резистентностью. Однако, как показывают исследования, частота мутаций, участвующих в формировании устойчивости, может варьировать в различных регионах. Для эффективного применения молекулярно-биологических методов диагностики лекарственной устойчивости необходимо знать частоту мутаций, связанных с резистентностью к препаратам, в конкретном регионе в данный момент времени. Учитывая влияние мутацион-

ных вариантов на эффективность лечения, правильный подбор химиотерапии при последующем лечении больных туберкулезом можно считать концептуальным. С фармакоэкономической точки зрения, коррекция химиотерапии на ранней стадии заболевания более целесообразна, поскольку она характеризуется невысокой стоимостью и сопоставимой эффективностью.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, мутации, лекарственно-устойчивый туберкулез.

SUMMARY

FREQUENCY OF MUTANT VARIANTS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS STRAINS IN THE REGIONS OF AZERBAIJAN AND THE ROLE OF MUTATION TYPES IN THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

Akhundova İ.M., Abuzarov R.M., Salimova N.A., Seyfaddinova M.N.

Scientific Research Institute for Lungs Diseases, Baku, Azerbaijan

Currently, the fastest way to determine resistance to antituberculous drugs (ATD) is the method of analyzing mutations associated with drug resistance. However, as studies show, the frequency of mutations involved in the formation of resistance may vary in different regions. For the effective use of molecular biological methods for diagnosing drug resistance, it is necessary to know the frequency of mutations associated with drug resistance in a particular region at a given time. Given the impact of mutational variants on the effectiveness of treatment, the correct selection of chemotherapy in the subsequent treatment of patients with tuberculosis can be considered conceptual. Correction of chemotherapy at an early stage of the disease is more appropriate from a pharmacoeconomic point of view since it is characterized by low cost and comparable effectiveness.

Keywords: mycobacteria of tuberculosis, mutations, drug-resistant tuberculosis.

Redaksiyaya daxil olub: 30.09.2024

Çapa tövsiyə olunub: 19.10.2024

Rəyçi: t.ü.f.d. N.M.Murquzova