

УДК 616.944-022.7:579.842.16]-078.088.7

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ KLEBSIELLA PNEUMONIAE, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

¹Т.В.Руденкова, ¹С.А.Костюк, ¹Ю.Л.Горбич, ²И.А.Карпов,
¹О.С.Полуян, ¹Т.В.Глинкина, ¹А.К.Лямцева

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
ул. П.Бровки, 3, корпус 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет,
проспект Дзержинского 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

В бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} (93,10%). Присутствия генов резистентности bla_{IMP} и bla_{VIM} в изученных бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* не выявлено. Генетические детерминанты устойчивости были выявлены как в моно-варианте (KPC-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и в варианте одновременного присутствия нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (KPC+OXA; KPC+NDM; OXA+NDM; KPC+OXA+NDM). Дальнейшие исследования дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

Ключевые слова: генетические детерминанты устойчивости; резистентность; сепсис; бактериальные культуры; антибактериальное лечение; пневмония.

Klebsiella pneumoniae (*K.pneumoniae*) – широко распространенный условно-патогенный грамотрицательный микроорганизм, который является причиной развития у человека заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, печени и др. Эффективность использования антибактериальных лекарственных средств (ЛС) (β -лактамы, аминогликозиды) для лечения инфекций, обусловленных присутствием *K.pneumoniae*, ограничивается широким распространением штаммов возбудителя, устойчивых к их действию. Распространение штаммов *K.pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, играет важную роль в развитии сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии и часто приводит к увеличению смертности и затрат на здравоохранение [1; 2].

Можно выделить два основных пути эволюции бактериальных клеток, направленных на формирование устойчивости к антибактериальным ЛС: мутации в хромосомах и приобретение мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости. Возникновение мутаций в геноме микроорганизмов процесс случайный и передача данных генетических особенностей происходит вертикально, от материнской клет-

ки дочерним. Распространение среди микроорганизмов мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости, происходит посредством механизма горизонтального переноса генов, т.е. путем обмена генетической информацией между клетками-«соседями» за счет процессов конъюгации, трансформации и трансдукции. Процесс передачи происходит стохастически внутри микробного сообщества между патогенными, условно-патогенными и непатогенными бактериями. Данный механизм позволяет бактериальной клетке объединять в себе несколько генов устойчивости или получать множество копий одного гена резистентности [3].

Плазмиды представляют собой внехромосомные, независимо реплицирующиеся, кольцевые, мобильные молекулы ДНК, которые способствуют распространению генетических детерминант устойчивости за счет механизма горизонтального переноса. Успешная циркуляция генов резистентности напрямую зависит от свойств плазмиды, с которой они конъюгированы, и определяется такими факторами, как скорость конъюгации, несовместимость с другими плазмидами, присутствующими в той же бактериальной клетке, стабильность.

Кроме генетических детерминант устойчивости плазмиды также содержат факторы вирулентности и системы привыкания, способствуя их стабилизации и сохранению в бактериальной клетке-носителе в условиях изменяющейся окружающей среды. Поэтому именно плазмиды, несущие генетические детерминанты резистентности, представляют собой одну из самых сложных проблем противодействия распространению устойчивости к антибактериальным ЛС [3; 4].

Присутствие в бактериальной клетке генетических детерминант устойчивости (хромосомных или плазмидных), кодирующих белки (ферменты), участвующие в процессах инактивации антибактериальных ЛС, позволяет их носителям доминировать и успешно распространяться в популяции [4; 5].

Обширный перечень генов устойчивости постоянно пополняется. Для *K.pneumoniae* развитие резистентности к антибактериальным ЛС ассоциировано с присутствием генов β-лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}), частота выявления которых варьирует в различных регионах, однако имеет стойкую тенденцию к увеличению во всем мире. К β-лактамазам относят большую группу ферментов, которые обладают способностью гидролизовать β-лактамы антибактериальные ЛС, тем самым обуславливая развитие резистентности к ним у бактерий. β-лактамазы делят на четыре молекулярных класса. Классы А, С и D относят к серин-в-лактамазам; металло-β-лактамазы относят к классу В [4].

β-лактамазы ОХА-типа названы так из-за их способности гидролизовать оксациллин («oxacillinases»), их относят к молекулярному классу D. Для *K.pneumoniae* характерной является продукция двух типов ферментов ОХА-типа: ОХА-48 и ОХА-54. Ген bla_{OXA-54} имеет хромосомную локализацию, поэтому его распространение в микробных сообществах происходит медленно. В то же время, ген bla_{OXA-48} кодируется плазмидной ДНК и входит в состав транспозона Tn1999, что обеспечивает его быстрое распространение среди широкого спектра микроорганизмов за счет механизма горизонтального переноса [4; 5].

β-лактамазы КРС-типа (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* – карбапенемазы *K.pneumoniae*), относят к молекулярному классу А. Синтез и продукция ферментов КРС-типа контролируется плазмидным геном bla_{KPC} , который расположен в транспозоне семейства Tn3 – Tn4401 – это мобильный генетический элемент, обладающий генами транспозазы (*tnpA*) и резольвазы (*tnpR*) в дополнение к двум неродственным инсерционным последовательностям (IS): ISKpn6 и ISKpn7.

Так как ген bla_{KPC} кодируется плазмидной ДНК, это способствует его широкому распространению между разными видами микроорганизмов, так как данный транспозон способен встраиваться в плазмиды любых грамотрицательных бактерий [4; 5].

Для *K.pneumoniae* характерна продукция металло-β-лактамаз (MBL metallo-β-lactamases) типов IMP, VIM, NDM. Ген bla_{IMP} кодируется плазмидной ДНК, и в составе плазмид большого размера переносится микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*.

Частота выявления изолятов, продуцирующих ферменты IMP-типа, намного меньше, чем изолятов, продуцирующих другие β-лактамазы (КРС, VIM, NDM или ОХА-48) [4].

Гены bla_{VIM} являются частью генной кассеты, включенной в интегрон класса 1, который дает им возможность с очень высокой эффективностью встраиваться в геном (в плазмиды или в хромосомы) других бактерий, тем самым, способствуя их широкому распространению как среди разных клонов одного вида грамотрицательных микроорганизмов, так и среди других видов бактерий. Гены bla_{NDM} переносятся более чем 10 видами плазмид. Кроме того, у микроорганизмов, несущих гены bla_{NDM} , с высокой частотой присутствуют также гены bla_{KPC} , bla_{SHV} , bla_{CTX-M} , что приводит к появлению микроорганизмов с фенотипом множественной устойчивости [4; 5].

Мобильные генетические элементы (плазмиды, интегроны, транспозоны), в состав которых входят гены устойчивости, способны как независимо друг от друга проникать в бактериальные клетки, так и объединяться в массивы (модули) антибиотикорезистентных генов, экспрессия которых взаимосвязана, в результате чего при их распространении среди микроорганизмов происходит развитие устойчивости сразу к нескольким антибактериальным ЛС. Комбинация нескольких генов β-лактамаз различных классов в одном геноме очень эффективна, в результате, микроорганизм приобретает устойчивость к широкому спектру антибактериальных ЛС [5].

Нерациональное использование антибактериальных ЛС и дезинфицирующих средств создает условия для появления и распространения микроорганизмов, устойчивых к их воздействию. Актуальных данных о распространенности изолятов *K.pneumoniae*, несущих гены β-лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}), у пациентов с сепсисом в Республике Беларусь в доступной медицинской литературе не найдено.

Цель работы – установить распространенность генов β-лактамаз (bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{IMP} , bla_{VIM}) в бактериальных культурах *K.pneumoniae* от пациентов с сепсисом.

Материалы и методы. В качестве биологического материала использовали бактериальные культуры *K.pneumoniae*, полученные в ходе бактериологического исследования гемокультур пациентов с сепсисом (n=351). В качестве отрицательного контроля использовали бактериальные культуры, в которых не была выявлена *K.pneumoniae* (n=5).

Молекулярно-биологические исследования проводили на материале с поверхности плотной питательной среды для культивирования *K.pneumoniae* с использованием одноразовых стерильных зондов. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5мл, содержащую 200мкл транспортной среды с муколитиком («АртБиоТех», РБ). При необходимости пробирку замораживали и оставляли для хранения при температуре -18°C.

Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов «АртДНК легкий» («АртБиоТех», РБ) с целью использования ее для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для подтверждения присутствия в пробе ДНК *K.pneumoniae* проводили амплификацию специфических фрагментов генома возбудителя с использованием последовательностей праймеров, которые были взяты из литературных источников (табл.1) [6; 7].

Амплификацию ДНК проводили с использованием готовой смеси для ПЦР-РВ «2X премикс для ПЦР-РВ» («Праймтех», РБ) на приборе «RotorGene-6000» («Corbett research», Австралия). В состав амплификационной смеси при использовании праймеров Kl.pn.-1 были включены: 15,0мкл «2X премикс для ПЦР-РВ», 1,1мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного), 1,0мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 0,3мкл $MgCl_2$, 7,5мкл воды и 5мкл ДНК. При использовании праймеров Kl.pn.-2 в состав смеси были включены: 15,0мкл «2X премикс для ПЦР-РВ», 1,1мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного),

1,0мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 9,9мкл воды и 3мкл ДНК.

Программа амплификации была универсальной: 1 цикл: 94°C – 5мин; 35 циклов: 94°C – 30с, 55°C – 30с, 72°C – 30с; 1 цикл: 72°C – 10 мин.

Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ ампликонов.

В образцах выделенной ДНК, в которых методом ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K.pneumoniae*, проводили выявление приобретенных генов карбапенемаз групп КРС и ОХА-48 с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR КРС/ОХА-48-FL» («АмплиСенс», РФ), а также приобретенных генов карбапенемаз класса металло-β-лактамаз (МБЛ) (групп VIM, IMP и NDM) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» («АмплиСенс», РФ).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ IBM SPSS 16.0.2. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов, полученных в ходе выявления специфических фрагментов ДНК *K.pneumoniae* в биологическом материале с применением метода ПЦР-РВ, было установлено присутствие ДНК возбудителя в 348 образцах (99,15%). Данные, полученные при выявлении ДНК *K.pneumoniae* с применением различных пар праймеров и различных вариантов детекции результатов ПЦР представлены в табл.2.

Оценку результатов ПЦР-РВ проводили по нарастанию уровня флуоресцентного сигнала по каналу «Green». Также для оценки результатов амплификации специфических фрагментов ДНК возбудителя дополнительно был проведен анализ кривых плавления. Во всех образцах, идентифицированных как положительные (то есть содержащие ДНК *K.pneumoniae* (n=348)), пик плавления ампликонов находился на уровне 87,5°C при амплификации с праймерами Kl.pn.-1, и на уровне 88,4°C при амплификации с праймерами Kl.pn.-2.

Таблица 1

Последовательности праймеров для идентификации ДНК *K.pneumoniae*

Название	Последовательность	Источник
Kl.pn.-1-f	ATTTGAAGAGGTTGCAAACGAT	[6]
Kl.pn.-1-r	TTCACCTCTGAAGTTTTCTTGTGTTC	
Kl.pn.-2-f	TTCTTCTGCGTCGTTGCC	[7]
Kl.pn.-2-r	GCGATCACCTGGCTGAAAG	

Таблица 2

Результаты выявления ДНК *K.pneumoniae* методом ПЦР

Вариант детекции (пара праймеров)	Количество положительных образцов, n (%)	
	Бактериальные культуры <i>K.pneumoniae</i> (n=351)	Отрицательные контрольные образцы (n=5)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры K1.pn.-1)	348 (99,15%)	0 (0%)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры K1.pn.-2)	348 (99,15%)	0 (0%)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры K1.pn.-1)	348 (99,15%)	0 (0%)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры K1.pn.-2)	348 (99,15%)	0 (0%)

Значительных дополнительных пиков на кривых плавления зафиксировано не было.

При электрофоретическом анализе ампликонов, полученных с использованием обоих пар праймеров (n=696), были зафиксированы четкие полосы свечения на уровне, соответствующем массе специфического фрагмента, дополнительных полос неспецифических фрагментов выявлено не было.

В образцах отрицательного контроля (n=5) амплификации фрагментов ДНК не было зафиксировано ни при проведении ПЦР-РВ, ни при анализе кривых плавления, ни при проведении электрофоретического анализа.

Таким образом, для дальнейших молекулярно-биологических исследований по выявлению генетических детерминант устойчивости β-лактамаз групп КРС, ОХА-48, VIM, IMP и NDM использовали 348 образцов, в которых с применением метода ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K.pneumoniae*. В данных образцах проводили выявление генов: *bla*_{ОХА-48}, *bla*_{КРС}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}.

В ходе анализа результатов в изученных образцах было выявлено присутствие КРС (34,48% (n=120)), ОХА-48 (75,00% (n=261)), NDM (60,06% (n=209)). Присутствия генов *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} в исследованных бактериальных культурах зафик-

сировано не было. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления сочетаний генов устойчивости к карбапенемам в изученных образцах, представлены в табл.3.

В ходе анализа полученных данных в бактериальных культурах *K.pneumoniae* выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моно-варианте (КРС-моно, ОХА-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (КРС+ОХА; КРС+NDM; ОХА+NDM; КРС+ОХА+NDM). В 24 образцах (6,90%) не было обнаружено присутствие приобретенных генов карбапенемаз: *bla*_{ОХА-48}, *bla*_{КРС}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}.

Среди бактериальных культур *K.pneumoniae*, в которых было зафиксировано присутствие только одного генетического элемента устойчивости, наибольшая частота выявления была установлена для ОХА – 28,16% случаев (n=98). Частота выявления NDM в моно-варианте составила 6,90% случаев (n=24), а вариант присутствия в культуре *K.pneumoniae* с КРС в качестве единственного генетического элемента устойчивости был выявлен в 6 образцах (1,72%).

В 56,32% случаев (n=196) в изученных образцах культур *K.pneumoniae* было выявлено од-

Таблица 3

Результаты выявления генетических детерминант устойчивости к карбапенемам в бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=348)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
КРС-моно	1,72	6
ОХА-моно	28,16	98
NDM-моно	6,90	24
КРС + ОХА	3,16	11
КРС + NDM	9,48	33
ОХА + NDM	23,56	82
КРС + ОХА + NDM	20,11	70
Не выявлено	6,90	24

новременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз. С высокой частотой были выявлены сочетания генетических детерминант OXA+NDM (23,56% (n=82)) и KPC+OXA+NDM (20,11% (n=70)). Сочетание генетических элементов KPC+NDM и KPC+OXA было выявлено в 9,48% случаев (n=33) и 3,16% случаев (n=11) соответственно.

В бактериальных культурах *K.pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена bla_{KPC} (n=120), моно-варианты были выявлены в 5,00% случаев (n=6), в 95,00% случаев (n=114) зафиксировано присутствие в образцах и других приобретенных генов карбапенемаз (табл.4).

Среди бактериальных культур *K.pneumoniae*, в которых установлено присутствие фрагментов гена bla_{OXA-48} (n=261), моно-варианты выявлены в 37,55% случаев (n=98), дополнительное присутствие в образцах других приобретенных генов карбапенемаз было зафиксировано в 62,45% случаев (n=163) (табл.5).

Среди бактериальных культур *K.pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена bla_{NDM} (n=209), моно-варианты были выявлены в 11,48% случаев (n=24), дополнительное присутствие в образцах других приобретен-

ных генов карбапенемаз было зафиксировано в 88,52% случаев (n=185) (табл.6).

Заключение. В изученных бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=348) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} (93,10%, n=324). Присутствия генов резистентности bla_{IMP} и bla_{VIM} в изученных бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=348) не выявлено.

В бактериальных культурах *K.pneumoniae* выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моно-варианте (KPC-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (KPC+OXA; KPC+NDM; OXA+NDM; KPC+OXA+NDM). Присутствие только одного генетического элемента устойчивости было зафиксировано для OXA в 28,16% случаев (n=98); для NDM – в 6,90% случаев (n=24), для KPC – в 1,72% случаев (n=6).

Одновременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз было выявлено в 56,32% случаев (n=196): OXA+NDM – 23,56% (n=82) случаев; KPC+OXA+NDM – 20,11% (n=70) случаев; KPC+NDM – 9,48% (n=33) случаев и KPC+OXA – 3,16% (n=11) случаев.

Таблица 4

Результаты выявления гена bla_{KPC} в бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=120)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
KPC-моно	5,00	6
KPC + OXA	9,17	11
KPC + NDM	27,50	33
KPC + OXA + NDM	58,33	70

Таблица 5

Результаты выявления гена bla_{OXA-48} в бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=261)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
OXA-моно	37,55	98
KPC + OXA	4,21	11
OXA + NDM	31,42	82
KPC + OXA + NDM	26,82	70

Таблица 6

Результаты выявления гена bla_{NDM} в бактериальных культурах *K.pneumoniae* (n=209)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
NDM-моно	11,48	24
KPC + NDM	15,79	33
OXA + NDM	39,23	82
KPC + OXA + NDM	33,49	70

Проведенные исследования позволили установить высокую распространенность приобретенных генов карбапенемаз bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} и отсутствие циркуляции генов bla_{IMP} и bla_{VIM} среди пациентов с сепсисом. Дальнейшие исследования дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

Литература

1. Navon-Venezia, S. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S.Navon-Venezia, K.Kondratyeva, A.Carattoli // FEMS Microbiol Rev. – 2017. – V.41, No.3. – P.252–275. – doi: 10.1093/femsre/fux013. PMID: 28521338.
2. Bush, K. Updated functional classification of beta-lactamases / K.Bush, G.A.Jacoby // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. – V.54, No.3. – P.969–976. – doi: 10.1128/AAC.01009-09. PMID: 19995920; PMCID: PMC2825993.
3. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes / V.K.Sharma [et al.] // Chemosphere. – 2016. – V.150. – P.702–714. – doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.084. PMID: 26775188.
4. Bebrone, C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily / C.Bebrone // Biochem Pharmacol. – 2007. – V.74, No.12. – P.1686–1701. – doi: 10.1016/j.bcp.2007.05.021. PMID: 17597585.
5. El Salabi, A. Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria / A.El Salabi, T.R.Walsh, C.Chouchani // Crit Rev Microbiol. – 2013. – V.39, No.2. – P.113–122. – doi: 10.3109/1040841X.2012.691870. PMID: 22667455.
6. PCR detection of Klebsiella pneumoniae in infant formula based on 16S-23S internal transcribed spacer / Y.Liu [et al.] // Int J Food Microbiol. – 2008. – V.125, No.3. – P.230–235. – doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.005.
7. Primer and probe for quantitative determination of Klebsiella pneumonia, and application of primer and probe: Worldwide patent CN103642910B / Application filed by Suzhou Baiyuan Gene Technology Co Ltd. / Application date 26.11.2013; Application granted and publication 09.09.2015.

FREQUENCY OF DETECTION OF GENETIC DETERMINANTS OF RESISTANCE IN BACTERIAL CULTURES OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE OBTAINED FROM PATIENTS WITH SEPSIS

¹T.V.Rudenkova, ¹S.A.Kostyuk,
¹Yu.L.Gorbich, ²I.A.Karpov, ¹O.S.Poluyan,
¹T.V.Glinkina, ¹A.K.Lyamtsева

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3, building 3, P.Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

A high frequency of genetic determinants bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} detection has been established in bacterial cultures of Klebsiella pneumoniae (93,10%). The presence of bla_{IMP} and bla_{VIM} resistance genes in the studied bacterial cultures of Klebsiella pneumoniae was not detected. Genetic determinants of resistance were identified in bacterial cultures of Klebsiella pneumoniae both in the mono-variant (KPC-mono, OXA-mono, NDM-mono) and in the variant of the simultaneous presence of several genetic determinants of resistance in one sample (KPC+OXA; KPC+NDM; OXA+NDM; KPC+OXA+NDM). Further research and data analysis will make it possible to optimize empiric and targeted antibacterial treatment regimens, reduce adverse outcomes, and reduce incidence of unreasonable use of antibacterial drugs.

Keywords: genetic determinants of resistance; resistance; sepsis; bacterial cultures; antibacterial treatment; pneumonia.

Сведения об авторах:

Руденкова Татьяна Владимировна, канд. биол. наук; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», научно-исследовательская лаборатория, ведущий научный сотрудник; тел.:(+37517) 3903582; e-mail: t.rudenkova@mail.ru.

Костюк Светлана Андреевна, д-р мед. наук, профессор; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», научно-исследовательская лаборатория, главный научный сотрудник; тел.:(+37517) 3903582; e-mail: s.kostiuk@mail.ru.

Горбич Юрий Леонидович, канд. мед. наук, доцент; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», зав. кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций; тел.:(+37517) 2377517; e-mail: childhood_infections@belmapo.by.

Карпов Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой инфекционных болезней; тел.:(+37517) 3341462; e-mail: infections@bsmu.by.

Полуян Ольга Сергеевна, канд. биол. наук; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», научно-исследовательская лаборатория, ведущий научный сотрудник; тел.: (+37517) 3903582; e-mail: olga.poluyan@mail.ru.

Глинкина Татьяна Владимировна; ГУО «Белорусская медицинская академия последип-

ломного образования», научно-исследовательская лаборатория, научный сотрудник; тел.: (+37517) 3903582; e-mail: kuklitsk@mail.ru.

Лямцева Анна Константиновна; ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», научно-исследовательская лаборатория, младший научный сотрудник; тел.: (+37517) 3903582; e-mail: lyamtseva@gmail.com.

УДК 616.155.392.2-036.11-085.277.3-06:616.36]-078.088.7-053.2

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОХРОМА P450 У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

¹Т.В.Руденкова., ¹С.А.Костюк, ¹Н.Н.Климкович, ²А.Н.Демиденко

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, ул. П. Бровки, 3, корпус 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь

Статья посвящена изучению полиморфизма семейства генов CYP (CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6) у детей с гепатотоксичностью на фоне химиотерапевтического лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), поскольку детские формы ОЛЛ отличаются по молекулярным (цитогенетическим) характеристикам, факторам риска, лейкомогенной восприимчивости, что делает возможным распознавание определенных молекулярно-генетических подтипов лейкозов, назначение таргетных терапевтических лекарственных средств и формирование отдельных прогностических групп.

Ключевые слова: полиморфизм генов; цитохром P450; химиотерапевтическое лечение; острый лимфобластный лейкоз детей.

Известно, что распространенность различных полиморфных вариантов семейства генов CYP зависит от ряда причин, в том числе, межгенных взаимодействий, возраста пациента, подтипа лейкоза, этнической и расовой принадлежности и др. Применение токсичных химиотерапевтических лекарственных средств лечения пациентов с ОЛЛ является причиной развития осложнений, обусловленных индивидуальными характеристиками метаболизма лекарственных средств (ЛС). Именно особенности функционирования ферментных систем, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков, оказывают влияние на развитие токсических эффектов при химиотерапии.

Лейкозы являются наиболее распространенным злокачественным новообразованием, диагностируемым в детском возрасте. На долю ОЛЛ приходит-

ся примерно 80% всех диагностированных лейкозов среди детей в возрасте 0–19 лет [1; 2].

Несмотря на то, что точная молекулярно-генетическая этиология ОЛЛ остается неизвестной, в ходе многих исследований подтверждено, что на развитие заболевания оказывают влияние сложные взаимодействия между факторами окружающей среды и генетическими факторами конкретного организма. К значимым факторам, ассоциированным с риском развития заболевания, относят присутствие в геноме пациента полиморфных вариантов генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, в том числе, и полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (CYP) [2; 3]. Авторами исследований подчеркивается, что полученные результаты валидны для конкретных изученных групп паци-