

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი მედიცინის  
ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა „კლინიკური და ტრანსლაციური  
მედიცინა„

თეონა ავალიანი

მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიით  
მოქსიფლოქსაცინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის პოტენციალის  
შეფასება ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის  
იზოლატებზე ექსპერიმენტში.

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

**ლალი შარვაძე**, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტის ინფექციური დაავადებებისა და კლინიკური იმუნოლოგიის  
დეპარტამენტის სრული პროფესორი

თბილისი

2025

## აბსტრაქტი

**პრობლემის აქტუალობა:** ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ მზარდი რეზისტენტობა სერიოზულ საფრთხეს უქმნის ტუბერკულოზის კონტროლის მომავალს და ქმნის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების ლანდშაფტის გაფართოების აუცილებლობას ახალი მედიკამენტების სინთეზირებისა და არსებული პრეპარატების ეფექტურობის აღდგენის გზით. ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ პათოგენის მდგრადობის გადასალახად ერთ-ერთ პერსპექტიულ მიმართულებას ნანოტექნოლოგიებზე დაფუძნებული სამკურნალწამლო საშუალებების შექმნა წარმოადგენს. სხვადასხვა დაავადების გამომწვევ რეზისტენტული პათოგენების შტამებზე ჩატარებული კვლევების დიდ ექსპერიმენტულ მასალაზე დადასტურებული ვერცხლის ნანონაწილაკების ბაქტერიციდული აქტივობის მიუხედავად, მწირია მონაცემები სხვადასხვა მეთოდით მიღებული განსხვავებული ფორმისა და ზომის ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების თავისებურებების შესახებ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიაზე. პრაქტიკულად შეუსწაველია ვერცხლის ნანონაწილაკების (AgNPs) ტუბერკულოზის სამკურნალო ერთ-ერთ ყველაზე ეფექტურ მედიკამენტთან- მოქსიფლოქსაცინთან ერთად გამოყენების პერსპექტიული სტრატეგია მისი ეფექტურობის შეფასებითა და ნანოკომპოზიტური პრეპარატის შექმნის შესაძლებლობით. **კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა *in vitro* სფერული ფორმის 205მ მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის პოტენციალის შეფასება მოქსიფლოქსაცინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის კუთხით ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე.

**მასალა და მეთოდები:** ექსპერიმენტული კვლევისთვის გამოყენებულ იქნა 205მ ზომის სფერული ფორმის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკები (AgNPs). *In vitro* ექსპერიმენტი განხორციელდა კლინიკურ პირობებში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ ფტორქინოლონის მიმართ მდგრადი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის (FQ/R-MTB) 140 კულტურაზე.

ექსპერიმენტი განხორციელდა BACTEC™ MGIT™ 960 სისტემის მეშვეობით თხევადი საკვები ნიადაგების გამოყენებით. კვლევის პირველ ეტაპზე ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის მაინჰიბირებელი მოქმედების დადგენის მიზნით, მგრძობელობის ტესტის ნაკრებში საკონტროლო ჯგუფში (70 კულტურა) FQ/R-MTB იზოლატების შემცველ სინჯარებს ემატებოდა მხოლოდ ვერცხლის 99,9% შემცველობის 20ნმ AgNPs-ის ფხვნილიდან დამზადებული 6 სხვადასხვა კონცენტრაციის (0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%; 10%) შემცველი სუსპენზია; კვლევის მეორე ეტაპზე კი მოქსიფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული *M.tuberculosis* იზოლატებს (ჯამში 70 კულტურა) ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა (0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%, 10%) კონცენტრაციის შემცველ სუსპენზიებთან ერთად ვუმატებდით მოქსიფლოქსაცინის (Mfx) სტანდარტულ დოზას. ცალ-ცალკე იქნა შესწავლილი და შეფასებული AgNPs -ისა და Mfx/AgNPs -ის ნანოკომპოზიტის ზემოქმედება ფტორქინოლონის მიმართ მდგრადი მონო და პოლირეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე, რომელთა შემთხვევაში შენარჩუნებული იყო მგრძობელობა რიფამპიცინის მიმართ (35 იზოლატი) და რიფამპიცინისა და ფტორქინოლონის მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის (preXDR-MTB) 35 იზოლატზე.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (ვერსია 29.0.2.0).

**კვლევის შედეგები:** AgNPs-ის 0,25%, 0,5% და 1% სუსპენზიის გამოყენება როგორც იზოლირებულად, ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში აღმოჩნდა არაეფექტური და ყველა შემთხვევაში დაფიქსირებულ იქნა *M.tuberculosis* ზრდა; AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის გამოყენებისას როგორც იზოლირებულად, ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში დაიწყო *M.tuberculosis* ზრდის დათრგუნვის პროცესი; ამასთან AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs-ის დამატებისას FQ/R-MTB იზოლატებზე როგორც იზოლირებულად, ასევე ცალ-ცალკე FQ/R რიფამპიცინზე სენსიტიურ *M.tuberculosis* (RS-MTB) და FQ/R რიფამპიცინზე რეზისტენტულ *M.tuberculosis* (RR-

MTB) იზოლატებზე, ინჰიბირების მაჩვენებელი გაიზარდა 10%-ით იდენტურ იზოლატებზე მხოლოდ AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის დამატებით დაფიქსირებულ ინჰიბირების მაჩვენებელთან შედარებით; AgNPs-ის 5% და 10% სუსპენზიის გამოყენება როგორც იზოლირებულად, ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში აღმოჩნდა მაქსიმალურად ეფექტური და ყველა შემთხვევაში დაფიქსირდა *M.tuberculosis* ზრდის დათრგუნვა.

**დასკვნა:** ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად დადასტურდა 20ნმ ზომის სფერული ფორმის, მეტალური AgNPs-ის როგორც ანტიმიკობაქტერიული ეფექტი ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან კლინიკურ პირობებში მიღებულ FQ/R-MTB იზოლატებზე, ასევე AgNPs-ის მაპოტენცირებელი ეფექტი ფტორქინოლონზე რეზისტენტული (როგორც რიფამპიცინის მიმართ სენსიტიური, ასევე რიფამპიცინის მიმართ მდგრადი) ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში მოქსიფლოქსაცინის ეფექტურობის აღდგენის კუთხით.

### Abstract

**Relevance of the Problem:** The growing resistance to anti-tuberculosis (TB) drugs presents a major challenge to global TB control, creating an urgent need for new therapies and improved effectiveness of existing treatments. Nanotechnology offers a promising approach, particularly through silver nanoparticles (AgNPs), which have demonstrated broad-spectrum bactericidal activity. However, there is limited data on the effects of AgNPs of different shapes, sizes, and synthesis methods on *Mycobacterium tuberculosis*. Additionally, the strategy of combining AgNPs with moxifloxacin, one of the most effective anti-TB drugs, to enhance its efficacy and potentially develop a nanocomposite drug remains largely unexplored. This study addresses these gaps by evaluating the potential of AgNPs, alone and in combination with moxifloxacin, against fluoroquinolone-resistant *M. tuberculosis*. **This study aimed** to evaluate the ability of 20 nm silver nanoparticle suspensions to enhance moxifloxacin's efficacy against fluoroquinolone-

resistant *M. tuberculosis*. **Materials and Methods:** This study investigated the effects of 20 nm spherical metallic silver nanoparticles (AgNPs) on 140 cultures of fluoroquinolone-resistant *M. tuberculosis* (FQ/R-MTB) isolated from sputum samples of patients with pulmonary tuberculosis. Experiments were performed using the BACTEC™ MGIT™ 960 system with liquid nutrient media.

In the first stage, 70 FQ/R-MTB cultures (control group) were exposed to AgNP suspensions at six concentrations (0.25%, 0.5%, 1%, 2.5%, 5%, and 10%) prepared from 99.9% pure silver powder. The inhibitory effects of AgNPs on *M. tuberculosis* growth was assessed.

In the second stage, 70 moxifloxacin-resistant *M. tuberculosis* isolates were treated with the same AgNP concentrations, both alone and in combination with a standard dose of moxifloxacin (Mfx), forming an AgNP/Mfx nanocomposite. This stage evaluated the effects on two groups: 35 FQ/R but rifampicin-sensitive (RS-MTB) isolates and 35 FQ/R and rifampicin-resistant (pre-XDR-MTB) isolates.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (version 29.0.2.0).

**Results:** The study demonstrated that silver nanoparticle (AgNP) suspensions at concentrations of 0.25%, 0.5%, and 1% were ineffective against *M. tuberculosis*, whether used alone or in combination with moxifloxacin (Mfx). However, at 2.5%, AgNPs began to inhibit *M. tuberculosis* growth, and this effect was enhanced by 10% when combined with Mfx, particularly against fluoroquinolone-resistant strains, including both rifampicin-sensitive and rifampicin-resistant isolates. Higher concentrations of AgNPs (5% and 10%), either alone or as part of the Mfx/AgNP nanocomposite, achieved complete inhibition of *M. tuberculosis* growth.

**Conclusion:** This study confirmed that 20 nm spherical silver nanoparticles (AgNPs) exhibit antimycobacterial activity against fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (FQ/R-MTB) isolates. Additionally, AgNPs enhanced the efficacy of moxifloxacin against both rifampicin-sensitive and rifampicin-resistant FQ/R-MTB strains.

## სარჩევი

აბსტრაქტი	II
სარჩევი	VI
ცხრილების, გრაფიკებისა და სურათების ჩამონათვალი	VIII
აბრევიატურები	X
2.0 ძირითადი ნაწილი	1
2.1 შესავალი	1
2.1.1. პრობლემის აქტუალობა	1
2.1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები	5
2.1.3. კვლევის მეცნიერული სიახლე	6
2.1.4. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება	7
2.2. სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა	7
2.3. კვლევის დიზაინი და მეთოდები	22
2.3.1. In vitro ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე ვერცხლის ნაწინაწილაკების მაინჰიბირებელი ზემოქმედების შესწავლის მეთოდოლოგია და მასალები	22
2.3.2. კვლევის ეთიკის საკითხები	26
2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი	26
2.4.1. ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები	26
2.4.2. კვლევის შედეგების განხილვა	33
2.5. დასკვნები	38
2.6. რეკომენდაცია	40
3.0. დასკვნითი ნაწილი	40
3.1. ბიბლიოგრაფია	40
3.2. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	57
3.3. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	58
3.4. დანართები	59

დანართი 1. რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტები-----	59
დანართი 2. სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალო რეჟიმები-----	62

## ცხრილების, გრაფიკებისა და სურათების ჩამონათვალი

### ცხრილები

- ცხრილი 1.** In vitro FQ/R -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას -----27
- ცხრილი 2.** In vitro FQ/R, RS -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას-----28
- ცხრილი 3.** In vitro FQ/R, RR -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას-----28
- ცხრილი 4.** FQ/R-MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად) დამატებისას-----29
- ცხრილი 5.** FQ/R, RS -MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად ) დამატებისას-----30
- ცხრილი 6.** FQ/R, RR -MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად ) დამატებისას -----31

### გრაფიკები

- გრაფიკი 1.** სხვადასხვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R-MTB იზოლატებში ----30
- გრაფიკი 2.** სხვადასხვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R,RS-MTB იზოლატებში---31
- გრაფიკი 3.** სხვადასხვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R, RR-MTB-ზე იზოლატებში-----32
- გრაფიკი 4.** 2,5% AgNPs-ის სუსპენზიისა და 2,5% AgNPs-ის სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტის მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R, RR-MTB-ზე იზოლატებში -----33

## სურათები

სურათი 1. AgNPs-ის ანტიმიკრობული მოქმედების მექანიზმი -----	15
სურათი 2. BACTEC™ MGIT™ 960 სისტემა -----	23
სურათი 3. AgNPs-ის ფხვნილი -----	23
სურათი 4. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარა AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ-----	24
სურათი 5. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარები სხვადახვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ -----	25
სურათი 6. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარები მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და სხვადახვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ-----	25

## აბრევიატურები

WHO - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

DST - წამლებისადმი მგრძობელობის ტესტი

DRS - წამლებისადმი რეზისტენტობის ზედამხედველობა

M. tuberculosis - ტუბერკულოზის მიკობაქტერია

M.bovis - ხარის ტიპის მიკობაქტერია

RS-MTB – რიფამპიციინზე სენსიტიური ტუბერკულოზი

RR-MTB - რიფამპიციინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზი

MDR-TB - მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზი

MDR/RR-TB - მულტირეზისტენტული/ რიფამპიციინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზი

FQ/R-MTB - ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზი

FQ/R -ფტორქინოლონის მიმართ რეზისტენტობა

preXDR-TB -პრე-ექსტენსიური ტუბერკულოზი

XDR-TB -ექსტენსიური ტუბერკულოზი

AgNPs - ვერცხლის ნანონაწილაკები

Ag - ვერცხლი

AgNO<sub>3</sub>-ვერცხლის ნიტრატი

ROS - რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები

FQ- ფტორქინოლონები Mfx - მოქსიფლოქსაცინი

Lfx - ლევოფლოქსაცინი

Mfx/AgNPs - ნანოკომპოზიტი მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების შემცველობით

## 2.0 ძირითადი ნაწილი

### 2.1 შესავალი

#### 2.1.1. პრობლემის აქტუალობა

ტუბერკულოზის მკურნალობის ისტორია ნათლად ასახავს ათწლეულების მანძილზე ანტი-ტუბერკულოზური მედიკამენტების მიმართ მდგრადობის თანდათანობით ფორმირების პროცესს. მას საფუძველი დაუდო XX საუკუნის 40-იანი წლებიდან განვითარებულმა მზარდმა რეზისტენტობამ სტრუქტომიცინის მიმართ (გამოწვეულმა ტუბერკულოზის სტრუქტომიცინით მონოთერაპიით). XX საუკუნის შემდგომ ათწლეულებში მდგრადობის განვითარების ტემპი შენედა, რაც უკავშირდებოდა ახალი ანტი-ტუბერკულოზური მედიკამენტების სინთეზირებას და ტუბერკულოზის კომპლექსური, მრავალკომპონენტიანი თერაპიის დანერგვას. 80-იანი წლებიდან უკვე გაჩნდა ფტორქინოლონებზე რეზისტენტობის განვითარების შემთხვევები. XX საუკუნის დასასრული მსოფლიოს მასშტაბით აღინიშნა მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (ერთდროულად არსებული მდგრადობა ორ ყველაზე ძლიერ ანტი-ტუბერკულოზურ მედიკამენტზე-იზონიაზიდსა და რიფამპინზე) შემთხვევების კატასტროფული ზრდით. XXI საუკუნის პრობლემას კი ფტორქინოლონების მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზი და მისი მართვა წარმოადგენს [1]. ფტორქინოლონების ჯგუფის ანტიბიოტიკები მსოფლიო კლინიკურ პრაქტიკაში მრავალი ბაქტერიული ეტიოლოგიის დაავადების სამკურნალოდ 1985 წლიდან გამოიყენება. მათი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ქრომოსული და პლაზმური დნმ-ჰირაზის (მიკრობული დნმ-ის სივრცობრივი სტრუქტურის სტაბილურობაზე პასუხისმგებელი ფერმენტი) ინჰიბირებას. ფტორქინოლონების ზემოქმედებით ხდება მიკრობული უჯრედის დნმ-ის დესპირალიზაცია და მისი სიკვდილი; ამასთან ისინი არ მოქმედებენ მაკროორგანიზმის დნმ-ზე. ფტორქინოლონები გამოიყენება როგორც სენსიტიური, ასევე მონო, პოლი და მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის კომპლექსურ თერაპიაში და რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო პრეპარატების ჯგუფიდან ყველაზე ეფექტურ მედიკამენტებს მიეკუთვნება. ამიტომ მათ მიმართ გამძლე ტუბ.მიკობაქტერიის

შტამებით გამოწვეული დაავადება, განსაკუთრებით კი ტუბერკულოზის პრე-ექსტენსიური (preXDR) და ექსტენსიური (XDR) ფორმები, ქიმიოთერაპიის თვალსაზრისით ყველაზე რთულად სამართავია და მკურნალობის ეფექტურობაც (34%) საკმაოდ დაბალი იყო. ახალი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების ( დანართი1) ჩართვამ რიფამპიცინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობაში რევოლუცია გამოიწვია რეზისტენტული ტუბერკულოზის კონტროლში მკურნალობაზე დამყოლობისა და მკურნალობის გამოსავლების თვალსაზრისით [2]. მკურნალობის წარმატებულმა გამოსავალმა მულტირეზისტენტული/რიფამპიცინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევებში 2015 წლის კოჰორტაში შეადგინა 51%, 2016 წ.-66%, 2017წ.-65%, 2018 წ.-68%, 2019 წ.-74%. XDR-TB წარმატებული მკურნალობის გამოსავლები 2017 წ.კოჰორტაში იყო 57%, 2018წ.-54%, 2019წ.-57%, თუმცა იგი მნიშვნელოვნად ჩამორჩება სენსიტიური ტუბერკულოზის როგორც მიღწეულ, ასევე სამიზნე მაჩვენებელს. სამედიცინო ხასიათის სამეცნიერო ლიტერატურაში უკვე გაჩნდა პუბლიკაციები ახალი (ბედაქილინი, დელამანიდი) და რეპროფილირებული (ლინეზოლიდი, კლოფაზიმინი) ანტიტუბერკულოზური პრეპარატების მიმართ რეზისტენტული ფორმების განვითარებასთან დაკავშირებით [3]. ბედაქილინსა და დელამანიდზე (როგორც ცალ-ცალკე, ასევე ერთდროულად) რეზისტენტობა უკვე დაფიქსირდა ჩვენს ქვეყანაშიც. საქართველოში რიფამპიცინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო ახალ და რეპროფილირებულ მედიკამენტებზე მგრძობელობის განსაზღვრა ხორციელდება 2019 წლიდან. 2019 წელს ბედაქილინზე რეზისტენტობა დაფიქსირდა მედიკამენტზე ტესტირებულთა საერთო რაოდენობის 5,1%, ლინეზოლიდზე-3.9%, კლოფაზიმინზე- 3,9% ; 2020 წელს ბედაქილინზე რეზისტენტობა აღინიშნა მედიკამენტზე ტესტირებულ პაციენტთა საერთო რაოდენობის 10,2%, ლინეზოლიდზე-10.4%, კლოფაზიმინზე- 7,3%. 2021 წელს ბედაქილინზე რეზისტენტობა დაფიქსირდა მედიკამენტზე ტესტირებულ ტუბერკულოზით დაავადებულთა საერთო რაოდენობის 8,6%, ლინეზოლიდზე-6.9%, კლოფაზიმინზე- 1,5% ; უნდა აღინიშნოს, რომ 2019-2020 წლებში დელამანიდის მიმართ გამძლეობა არ გამოვლენილა. რეზისტენტობა დელამანიდის მიმართ პირველად გამოვლინდა 2021

წლის კოჰორტაში და შეადგინა მედიკამენტზე ტესტირებული საერთო რაოდენობის 8.5%. 2020 წელს ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის შემთხვევათა (50 შემთხვევა) 28% აღნიშნებოდა მდგრადობა რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტების ყველაზე ეფექტური A ჯგუფის ერთ-ერთი პრეპარატის [ბედაქილინის(24%) ან ლინეზოლიდის(4%)] მიმართ; 2021 წელს კი დაფიქსირდა pre-XDR-TB-ის 37 შემთხვევა, მათ შორის 10 (27,0%) პაციენტთან დადასტურდა XDR-TB . ექსტენსიური ტუბერკულოზის შემთხვევებიდან ფტორქინოლონთან ერთად ბედაქილინის მიმართ მდგრადობა დაფიქსირდა პაციენტთა 61%-თან, ლინეზოლიდის მიმართ კი 20%. აღსანიშნავია, რომ 2021 წელს პირველად 2 პაციენტთან (XDR-TB პაციენტების 20%) დაფიქსირდა რეზისტენტობა A ჯგუფის ყველა მედიკამენტის [ფტორქინოლონი-ლევოფლოქსაცინი, მოქსიფლოქსაცინი, ბედაქილინი, ლინეზოლიდი] მიმართ. რიფამპინზე სენსიტიური ტუბერკულოზის მკურნალობაში მოქსიფლოქსაცინის გამოყენებამ 2 თვით შეამცირა მკურნალობის ხანგრძლივობა (დანართი 2), თუმცა უკვე პაციენტთა ამ კოჰორტაშიც როგორც გლობალურად, ასევე ჩვენს ქვეყანაშიც დაფიქსირდა ფტორქინოლონების მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებით გამოწვეული დაავადება, რაც სერიოზულ პრობლემას ქმნის ქიმიოთერაპიის ხანგრძლივობის შემცირებისა და მკურნალობაზე პაციენტთა დამყოლობის კუთხით. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტების არსენალის მუდმივ განახლებასა და გაფართოებასთან ერთად, სამეცნიერო კვლევების მნიშვნელოვან მიმართულებას წარმოადგენს მდგრადობის ინჰიბიტორების ძიება ძირითადი და პრიორიტეტული მედიკამენტების ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღსადგენად.

ტუბერკულოზის წინააღმდეგ ბრძოლის ერთ-ერთ თანამედროვე ტენდენციას ნანოტექნოლოგიური მიდგომების გამოყენება წარმოადგენს [4]. ნანოტექნოლოგია შესაძლებელს ხდის დაძლეულ იქნას ანტიტუბერკულოზური თერაპიის სირთულეები, კერძოდ: ნაწინააღმდეგობის, როგორც მატარებლების, მეშვეობით ანტიმიკრობული ნივთიერების შეყვანა უშუალოდ დაზიანებულ უჯრედებში; აგრეთვე ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების ბაქტერიციდული პოტენციალის გაძლიერება

[5,6,7]. ნანონაწილაკების აღნიშნული თვისებები იძლევა საფუძველს ძირითადი და პრიორიტეტული მედიკამენტების ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღსადგენად მიმართული ინტერვენციების განსახორციელებლად. მედიკამენტების ტრანსპორტირების პოტენციური სისტემებისათვის აპრობირებული ნანონაწილაკების სხვადასხვა სახეებიდან უნდა გამოიყოს ვერცხლის ნანონაწილაკები, რომლებიც ხასიათდებიან ბაქტერიციდული მოქმედებით გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი მიკროორგანიზმების, მათ შორის ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ [4,8] ამასთან აღსანიშნავია, რომ ანტიბიოტიკებისაგან განსხვავებით, პათოგენურ ბაქტერიებს იშვიათად უვითარდებათ მდგრადობა ვერცხლის ნანონაწილაკების მიმართ [3]. დიდ ექსპერიმენტულ მასალაზე დადასტურებულია ვერცხლის ნანონაწილაკების ბაქტერიციდული აქტივობა სხვადასხვა ინფექციური დაავადების გამომწვევის რეზისტენტულ შტამებზე [7, 9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20]; არსებობს ერთეული პუბლიკაციები ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც მდგრადობის ინჰიბიტორის ეფექტურობის კვლევის შედეგების შესახებ [4,8,21,22,23]. დადგენილია, რომ ვერცხლის ნანონაწილაკებს ცალკე ან სხვადასხვა ბიომოლეკულებთან ( მაგ.პეპტიდები და ქიტოზანი) ერთად, გააჩნიათ მაღალი ანტიმიკობაქტერიული ეფექტი, თუმცა აღნიშნული ეფექტი გარკვეულად იზღუდება მიკობაქტერიების მაკროფაგში უჯრედშიდა გამრავლების პირობებში. პერსპექტიულ სტრატეგიულ მიმართულებას წარმოადგენს ვერცხლის ნანონაწილაკების გაერთიანება კლასიკურ ანტი-ტუბერკულოზურ საშუალებებთან (ანუ კომპოზიტური პრეპარატების შექმნა), რომლებიც სინერგიულად გაზრდის და გაამლიერებს ანტიმიკობაქტერიულ ეფექტს როგორც უჯრედის გარეთ, ასევე უჯრედის შიგნით გამრავლებად მიკობაქტერიებზე (2,6). არსებობს ერთეული სამეცნიერო შრომები, რომლებიც ეხება in vitro ვერცხლის ნანონაწილაკების მეშვეობით *M.tuberculosis* იზონიაზიდისა და რიფამპიციინის მიმართ რეზისტენტულ შტამებში რიფამპიციინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის შესაძლებლობას, თუმცა პრაქტიკულად შეუსწავლელია ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების ეფექტურობა ფტორქინოლონების მიმართ მდგრადი ტუბერკულოზის

მიკობაქტერიის შტამებზე და მათი შესაძლებლობა მესამე თაობის ფტორქინოლონების ყველაზე ეფექტური ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტის-მოქსიფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებში მდგრადობის გადალახვის კუთხით. სწორედ ამ პრობლემის შესწავლა გადაჭრა გახდა ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის საფუძველი.

#### 2.1.2. კვლევის მიზანი და ამოცანები

**კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა in vitro სფერული ფორმის 20ნმ მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის პოტენციალის შეფასება მოქსიფლოქსაცინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის კუთხით ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე.

ზემოთ აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დავისახეთ შემდეგი **ამოცანები**:

1. in vitro კლინიკურ პირობებში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის მაინჰიბირებელი მოქმედების შესწავლა და შეფასება;
2. in vitro კლინიკურ პირობებში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ რიფამპინზე სენსიტიურ ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის მაინჰიბირებელი მოქმედების შესწავლა და შეფასება;
3. in vitro კლინიკურ პირობებში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ რიფამპინზე რეზისტენტულ ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის

- ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის მაინჰიბირებელი მოქმედების შესწავლა და შეფასება;
4. *in vitro* FQ/R-MTB იზოლატებზე ნანოკომპოზიტების-Mfx სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების განსხვავებული კონცენტრაციების სუსპენზიის-ზრდის დამორგუნველი ეფექტის შესწავლა;
  5. *in vitro* რიფამპიციინზე სენსიტიური FQ/R-MTB იზოლატების მიმართ ნანოკომპოზიტების-Mfx სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების განსხვავებული კონცენტრაციების სუსპენზიის-ზრდის დამორგუნველი ეფექტის შესწავლა;
  6. *in vitro* რიფამპიციინზე რეზისტენტული FQ/R-MTB იზოლატებზე მიმართ ნანოკომპოზიტების-Mfx სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების განსხვავებული კონცენტრაციების სუსპენზიის-ზრდის დამორგუნველი ეფექტის შესწავლა;
  7. *in vitro* FQ/R-MTB იზოლატებში სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის მაპოტენცირებელი მოქმედების შესწავლა და შეფასება.

### 2.1.3. კვლევის მეცნიერული სიახლე ჩვენს მიერ პირველად

- შესწავლილია *in vitro* ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების ეფექტურობა;
- შესწავლილი და დადგენილია მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალურ ვერცხლის ნანონაწილაკებისგან (R/AgNPs) შემდგარი კომპოზიტის ეფექტურობა ფტორქინოლონებზე რეზისტენტულ RS-MTB და რიფამპიციინზე რეზისტენტულ RR-MTB იზოლატებზე;
- ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ RS-MTB და RR-MTB იზოლატებზე ექსპერიმენტულად დადასტურებულია 20 ნმ ზომის ვერცხლის

ნანონაწილაკების მაპოტენცირებელი მოქმედება მოქსიფლოქსაცინის მიმართ ტუბ.მიკობაქტერიის გამძლეობის დასადგენად;

- შეფასებულ იქნა ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობა ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის კომპლექსურ მკურნალობაში.

#### 2.1.4. კვლევის პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის ძირითადი შედეგი- მდგრადობის ინჰიბიტორის-ვერცხლის ნანონაწილაკების მეშვეობით ტუბერკულოზის სამკურნალო ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური მედიკამენტის- მოქსიფლოქსაცინის in vitro ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენა რიფამპინისადმი მგრძობიარე და რიფამპინისადმი მდგრადი ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში იძლევა შემდგომი გაღრმავებული კვლევების გაგრძელების მეცნიერულად არგუმენტირებულ საფუძველს მოქსიფლოქსაცინისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების კომპოზიტური პრეპარატის შესაქმნელად .

#### **2.2.სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა**

XXI საუკუნეში ტუბერკულოზი კვლავ რჩება ჯანმრთელობის გლობალურ და მთავარ სოციალურ-ეკონომიკურ პრობლემად. ტუბერკულოზი მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მონაცემებით, 2022 წელს მსოფლიოში დაახლოებით 10 მილიონი ადამიანი დაავადდა ტუბერკულოზით და დაფიქსირდა 1,5 მილიონი ტუბერკულოზით გამოწვეული სიკვდილის შემთხვევა. ტუბერკულოზი ძირითადად აზიანებს დაბალი და საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებს;ტუბერკულოზის ყველაზე მაღალი ტვირთი აფრიკის, აზიისა და წყნარ ოკეანის დასავლეთით მდებარე რეგიონებშია დაფიქსირებული. ტუბერკულოზის ეპიდემიის ლიკვიდაციის გზაზე ბოლოდროინდელი წარმატებების მიუხედავად, არსებობს რიგი პრობლემებისა, რომელიც აფერხებს აღნიშნულ პროგრესს, მათ შორის მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობის პროფილის მუდმივი გაფართოებისა და მათი მართვის შესაბამისი

ინსტრუმენტების ნაკლებობის ჩათვლით[24]. ტუბსაწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიის ხანგრძლივობა, ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების არასასურველი ეფექტების მართვა და წამალთმდგრადი ტუბერკულოზის მზარდი პრობლემა ქმნის ახალი, ეფექტური და უსაფრთხო მკურნალობის რეჟიმების შემუშავების აუცილებლობას. უკანასკნელი ათწლეულების მანძილზე ფტორქინოლონები (FQ), მათი მძლავრი ანტიმიკობაქტერიული მოქმედებისა და უჯრედშიდა კომპრემენტებში შეღწევადობის უნარის გამო, განიხილება როგორც ყველაზე პერსპექტიული საშუალებები ტუბერკულოზის სამკურნალოდ [25,26,27,28]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია რეკომენდაციას უწევს ფტორქინოლონების გამოყენებას როგორც რეზისტენტული, ასევე სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალო რეჟიმებში[20,30,31,32].

ფტორქინოლონები-ანტიბიოტიკების კლასია, რომლებიც შეიქმნა ხანგრძლივი სამეცნიერო კვლევებისა და ფარმაცევტული ინოვაციების შედეგად. ფტორქინოლონების სინთეზირების ისტორია მრავალწლიანია და განვითარების რამოდენიმე საკვანძო ეტაპს მოიცავს. XX საუკუნის 60-იან წლებში სინთეზირებულ იქნა ქინოლონების ჯგუფის ანტიბიოტიკები, რომლებიც ეფექტურ საშუალებებს წარმოადგენდნენ გრამ-უარყოფითი პათოგენებით გამოწვეული რამოდენიმე ბაქტერიული ინფექციის სამკურნალოდ. ქინოლონების სტრუქტურაში ფტორის დამატებამ არა მხოლოდ მნიშვნელოვნად გაზარდა მისი ანტიბაქტერიული ეფექტი, არამედ გააფართოვა მისი მოქმედების სპექტრი გრამ -დადებითი და გრამ- უარყოფითი პათოგენური ბაქტერიების წინააღმდეგ. პირველი თაობის ფტორქინოლონი-ნალიდიქსინის მჟავა, რომელიც სინთეზირებულ იქნა გასული საუკუნის 60-იან წლებში მოქმედებდა ძირითადად გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების წინააღმდეგ. ფტორქინოლონების სხვადასხვა ტიპის სტრუქტურული ცვლილებების, ფარმაკოკინეტიკისა და ტოლერანტობის გაუმჯობესების შედეგად, XX საუკუნის 80-იან წლებში შეიქმნა მეორე თაობის მედიკამენტები-ციპროფლოქსაცინი და ოფლოქსაცინი, რომლებიც გაზრდილი ეფექტურობის ხარჯზე უზრუნველყოფდა კიდევ უფრო გაძლიერებულ დაცვას გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებისგან. ფტორქინოლონების სტრუქტურისა და შესაბამისად მათი თვისებების შემდგომმა გაუმჯობესებამ

განაპირობა მესამე (ლევოფლოქსაცინი, მოქსიფლოქსაცინი) და მეოთხე თაობის (გემიფლოქსაცინი, ტროვაფლოქსაცინი) ფტორქინოლონების სინთეზირება გაფართოებული მოქმედების სპექტრითა და გრამ- დადებითი და გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებისგან, ასევე ზოგიერთი მედიკამენტის მიმართ რეზისტენტული შტამებისგან გაძლიერებული დაცვის უზრუნველყოფის შესაძლებლობით [33,34,35,36,37,38,39]. ფტორქინოლონების ჯგუფის ანტიბიოტიკები მსოფლიო კლინიკურ პრაქტიკაში მრავალი ბაქტერიული ეტიოლოგიის დაავადების სამკურნალოდ გამოიყენება. მათი მოქმედების მექანიზმი უკავშირდება ქრომოსული და პლაზმური დნმ-ჰირაზის (მიკრობული დნმ-ის სივრცობრივი სტრუქტურის სტაბილურობაზე პასუხისმგებელი ფერმენტი) ინჰიბირებას. ფტორქინოლონების ზემოქმედებით ხდება მიკრობული უჯრედის დნმ-ის დესპირალიზაცია და მისი სიკვდილი; ამასთან ფტორქინოლონები არ მოქმედებენ მაკროორგანიზმის დნმ-ზე[40, 41, 42, 43, 44, 45,46].

ფტორქინოლონები, განსაკუთრებით მესამე თაობის მედიკამენტები-ლევოფლოქსაცინი(Lfx) და მოქსიფლოქსაცინი (Mfx), ხასიათდებიან ძლიერი ბაქტერიოციდული მოქმედებით *M.tuberculosis* წინააღმდეგ, რომელიც ეფუძნება ტუბ.მიკობაქტერიის დნმ-ის რეპლიკაციისათვის საკვანძო ფერმენტების ინჰიბირებას, რაც იწვევს *M. tuberculosis* როგორც გამრავლებადი, ისე არაგამრავლებად ფორმების განადგურებას. ფტორქინოლონებს შორის მოქსიფლოქსაცინს (8-მეთოქსი-ფტორქინოლონი) გააჩნია ყველაზე ძლიერი ბაქტერიოციდული და მასტერილიზებელი მოქმედება *M.tuberculosis* მიმართ. მრავალრიცხოვანი ჩატარებული კვლევების შედეგების თანახმად, მოქსიფლოქსაცინს შეუძლიათ გამოავლინონ გარკვეული აქტივობა როგორც მეორე თაობის ფტორქინოლონის - ოფლოქსაცინისადმი, ასევე მესამე თაობის ფტორქინოლონის-ლევოფლოქსაცინის in vitro რეზისტენტობის შემთხვევაშიც[47].

ფტორქინოლონები ფართოდ გამოიყენება მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის კომპლექსურ თერაპიაში. რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობაში მოქსიფლოქსაცინის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესაფასებლად ჩატარებული კვლევების შედეგების მეტაანალიზით დადგენილია, რომ სამკურნალო

რეჟიმში Mfx გამოყენება მნიშვნელოვნად ზრდის ნახველის კულტურალური კონვერსიის მაჩვენებელს[48] და აუმჯობესებს მკურნალობის გამოსავლებს[47,48]. უკანასკნელ პერიოდამდე ფტორქინოლონები გამოიყენებოდა მხოლოდ მონო, პოლი და მულტი რეზისტენტული ტუბერკულოზის კომპლექსურ მკურნალობაში და დღემდე რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო პრეპარატების ჯგუფიდან ყველაზე ეფექტურ მედიკამენტებს მიეკუთვნება[29,30,49, 50,51,52].

ათწლეულების განმავლობაში ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ ძირითადად მხოლოდ 6 თვიანი სტანდარტული (2HRZE/4HR) რეჟიმი იყო რეკომენდებული; მტკიცებულებებზე დაყრდნობით (TBTC კლინიკური კვლევა 31/ACTG A5349, იგივე S31/A5349 კვლევა), 2022 წლიდან ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალო 6 თვიანი სტანდარტული რეჟიმების ალტერნატივად მოქსიფლოქსაცინისა და რიფაპენტინის შემცველ 4 თვიან ქიმიოთერაპიულ რეჟიმს გაუწია რეკომენდაცია [31,32,53,54]. ფტორქინოლონების (Lfx, Mfx) გამოყენებამ როგორც სენსიტიური, ასევე რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო რეჟიმებში აჩვენა კარგი კლინიკური შედეგები[44]. ტუბერკულოზის მკურნალობაში ფტორქინოლონების ფართოდ გამოყენების პარალელურად, უკანასკნელ წლებში დაფიქსირდა FQ რეზისტენტობის მაღალი წილი *M. tuberculosis* იზოლატებში[55]. ბოლო ორი ათწლეულის მანძილზე, FQ-მონორეზისტენტული *M. Tuberculosis* შტამები გაჩნდა მსოფლიოში და მათი სიხშირე ყოველდღიურად იზრდება[56,47]. FQ-ის მიმართ რეზისტენტობის გაჩენა ბოლო წლებში დიდი შემფოთების მიზეზად იქცა და ზუსტი მონაცემები ამჟამად არ არსებობს, განსაკუთრებით მედიკამენტებისადმი მგრძობიარე ტუბერკულოზის მქონე პაციენტებში. ჯანმო-ს (2007) მიერ დაბალი და საშუალო შემოსავლის ქვეყნებში ტუბერკულოზის თხევადი კულტურისა და წამლებისადმი მგრძობელობის ტესტირების (DST) გამოყენებით ჩატარებული კვლევით[58] დადგინდა, რომ FQ მონორეზისტენტობამ სენსიტიური ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევებში 1.8% (13/728) შეადგინა, წარსულში ნამკურნალებ შემთხვევებში კი -5.9% . 2009 წელს გუჯარათში (ინდოეთი) ჩატარებულმა წამლებისადმი რეზისტენტობის ზედამხედველობის (DRS)

კვლევისას აღმოჩნდა ფტორქინოლონების მიმართ მონორეზისტენტობის არსებობა ტუბერკულოზის შემთხვევათა 24% [59]. ანტევრპენში (ბელგია) ნიგერიის სამხრეთ დასავლეთის 2 შტატიდან მიღებულ *M.tuberculosis* იზოლატებში ფტორქინოლონების მიმართ მგრძობელობის რეტროსპექტული შეფასებისას, მონორეზისტენტობა FQ მიმართ აღინიშნა ტუბერკულოზის ახალ შემთხვევათა 4,3%, და წარსულში ნამკურნალებ შემთხვევათა 9,1%[60]. იმის მიუხედავად, რომ ავსტრალიაში ფტორქინოლონებზე ხელმისაწვდომობა მკაცრად კონტროლდება მთავრობის მიერ სუბსიდირებული მედიკამენტების სქემით[61], 2014 წელს ჩატარებული ფტორქინოლონების ზედამხედველობის ერთწლიანი კვლევით დადგენილ იქნა FQ მიმართ მდგრადობის ტენდენცია სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევებს შორის[62]. რუტინული პროცედურის თანახმად, მგრძობელობის ტესტი მეორე რიგის პრეპარატებზე ჩვეულებრივ ტარდებოდა მხოლოდ MDR/RR-TB იზოლატებში. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ტუბერკულოზის 2017 წლის გლობალური ანგარიშის[63] მიხედვით, მდგრადობა FQ მიმართ დაფიქსირდა MDR/RR-TB შემთხვევათა 20%. ევროკავშირის ქვეყნებში ბაქტერიული ინფექციების სამკურნალოდ ფტორქინოლონების გამოყენების შეფასებამ მისი მოხმარების კონტექსტში და ცვლილებების კორელაციის ანალიზმა მიკრობული რეზისტენტობის დონეებთან აჩვენა, რომ ფტორქინოლონების მოხმარება შემცირდა როგორც საზოგადოებრივ, ასევე ჰოსპიტალურ სექტორში 2016-2021 წლებში, რაც განპირობებული იყო FQ-ზე რეზისტენტული სხვადასხვა პათოგენების, მათ შორის ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის, პრევალენტობის ზრდით; აღნიშნულ პერიოდში ევროკავშირის ქვეყნებში ფტორქინოლონზე რეზისტენტული *M.tuberculosis* შტამების პრევალენტობამ 20%-ს გადააჭარბა[64]. ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნულ ცენტრში 2024 წლის 1 მარტიდან ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ ყველა პაციენტს GeneXpert პლატფორმაზე დაფუძნებული მოლეკულურ-გენეტიკური Xpert Ultra ტესტის შემდეგ რუტინულად უტარდება ნახველის გამოკვლევა Xpert MTB/XDR მეთოდით, რომელიც ერთ კარტრიჯში ტუბერკულოზური მიკობაქტერიის კომპლექსის დნმ-ს და იზონიაზიდის, ფტორქინოლონების, ეთიონამიდის და ამიკაცინის მიმართ

რეზისტენტობასთან ასოცირებულ გენურ მუტაციებს ავლენს. 2024 წლის 10 თვის მანძილზე ფტორქინოლონებზე რეზისტენტობამ რიფამპიცინზე სენსიტიური ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებს შორის შეადგინა 1%, ხოლო პაციენტებში MDR/RR-TB -34,1%. ვინაიდან III თაობის ფტორქინოლონები ტუბერკულოზის , განსაკუთრებით MDR /RR -TB -ის სამკურნალო რეჟიმების საკვანძო პრეპარატია[29,30,31,32], ამიტომ მათზე დამატებითი მდგრადობის არსებობა ხშირ შემთხვევაში მკურნალობის სერიოზულ სიძნელეებთან და არაკეთილსაიმედო გამოსავალთან ასოცირდება, განსაკუთრებით კი ტუბერკულოზის პრე-ექსტენსიური (pre-XDR) და ექსტენსიური(XDR) ფორმების დროს, რომელიც ქიმიოთერაპიის თვალსაზრისით ყველაზე რთულად სამართავია და მკურნალობის ეფექტურობაც(34%) საკმაოდ დაბალია. ახალი (ბედაქილინი, დელამანიდი) და რეპროფილირებული (ლინეზოლიდი, კლოფაზიმინი) ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების გამოყენებამ მულტი და ზემდგრადი ტუბერკულოზის სამკურნალო რეჟიმებში[65] მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა პაციენტთა მკურნალობის შედეგები; 2012 წლის კოჰორტასთან შედარებით 2021 წლის კოჰორტაში წარმატებული მკურნალობის გამოსავლები 18% -ით გაიზარდა და შეადგინა 68%[66], თუმცა სამედიცინო ხასიათის სამეცნიერო ლიტერატურაში უკვე გაჩნდა პუბლიკაციები ახალ და რეპროფილირებულ მედიკამენტებზე რეზისტენტობის განვითარებასთან დაკავშირებით [3, 67,68,69,70,71,72,73,74,75]. მდგრადობა აღნიშნული პრეპარატების მიმართ როგორც ცალ-ცალკე, ასევე ერთდროულად 2019 წლიდან ფიქსირდება საქართველოშიც. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტების არსენალის მუდმივი განახლება და გაფართოება. ბაქტერიული რეზისტენტობის კონტროლის ერთ-ერთი მიდგომას წარმოადგენს ანტიბიოტიკების გამოყენება სხვა აგენტებთან კომბინაციაში, რომლებიც აძლიერებენ ანტიბიოტიკის ეფექტურობას და/ან განაპირობებენ მის მიმართ მდგრადობის დაძლევას. ეს აგენტები მოიცავს სხვა ანტიბიოტიკებს [76,77,78,79], ანტიმიკრობულ პეპტიდებს[80,81], მცენარულ ექსტრაქტებს[82,83] და ნანონაწილაკებს[84,85]. ნანონაწილაკები თავისი უნიკალური ფიზიკური, ქიმიური და ელექტრული თვისებების

გამო მკვლევართა ფართო ინტერესის საგანს წარმოადგენენ. ნანოტექნოლოგია შესაძლებელს ხდის დაძლეულ იქნას ანტიტუბერკულოზური თერაპიის სირთულეები, კერძოდ: ნანონაწილაკების, როგორც მატარებლების, მეშვეობით ანტიმიკრობული ნივთიერების შეყვანა უშუალოდ დაზიანებულ უჯრედებში; აგრეთვე ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების ბაქტერიციდული პოტენციალის გაძლიერება[6,7,21]. ნანაწილაკებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ვერცხლის ნანონაწილაკებს (AgNPs), რომელთაც გააჩნიათ ეფექტურობის მაღალი სპექტრი სხვადასხვა ტიპის მიკროორგანიზმების, მათ შორის ბაქტერიების, სოკოებისა და ვირუსების მიმართ ძუძუმწოვრებისათვის ციტოტოქსიურობის დაბალი დონით[86,87]. სამედიცინო დანიშნულებით ვერცხლის გამოყენებას ხანგრძლივი ისტორია გააჩნია. მე-19 საუკუნეში  $AgNO_3$ -ს-ის 2%-იან ხსნარს იყენებდნენ ახალშობილთა კონიუნქტივიტის სამკურნალოდ (Credé-ს მეთოდი), ვერცხლის ძაფებს კი ქირურგიული ჭრილობების გასაკერად; პირველი მსოფლიო ომის დროს ფართო გამოყენება ჰპოვა ვერცხლის ფოლგამ, რომელსაც ჭრილობაზე ადებდნენ ჯარისკაცებს მასში ინფექციის შეჭრის პრევენციისა და ჭრილობების შეხორცების მიზნით. მე-20 საუკუნის დასაწყისში კოლოიდური ვერცხლი პოპულარული გახდა საავადმყოფოებში, როგორც ბაქტერიციდული აგენტი. გარდა ამისა, ვერცხლის მარილები გამოიყენებოდა სხვადასხვა ინფექციების სამკურნალოდ, როგორცაა გასტროენტერიტი, გონორეა და სიფილისი[88,89].

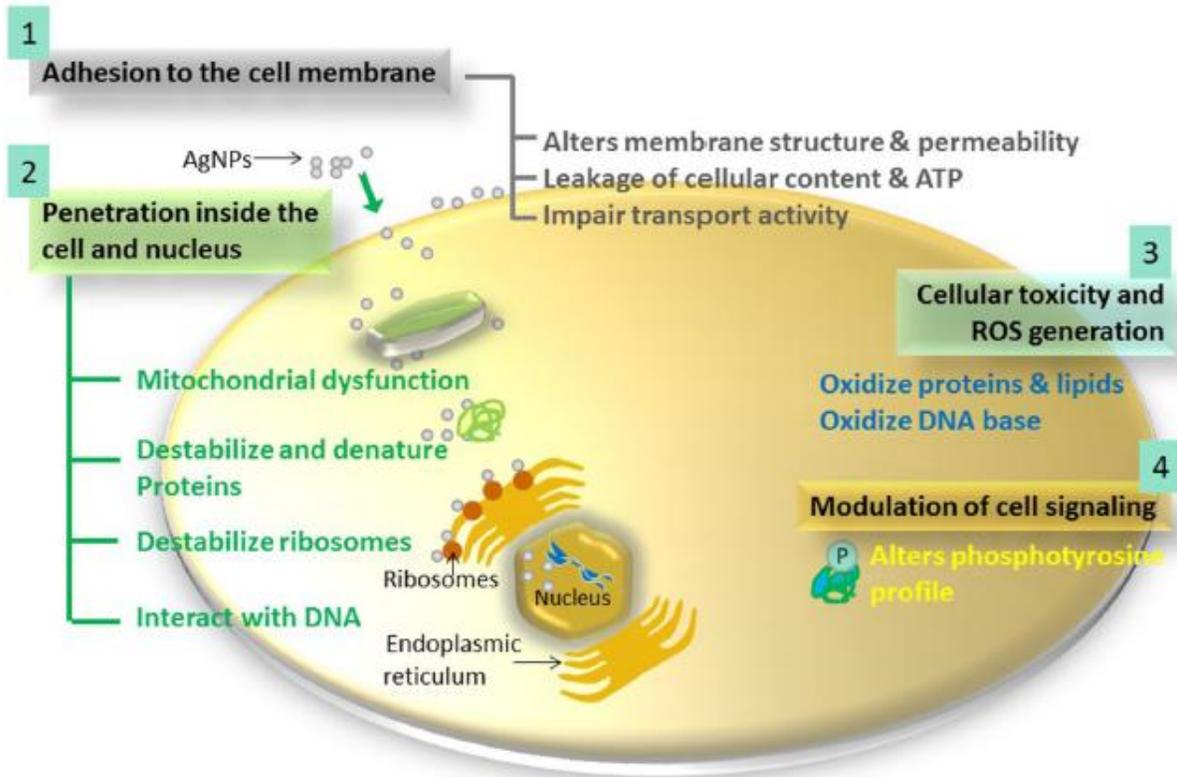
ვერცხლის ნანონაწილაკების (AgNPs) ტერმინის ქვეშ იგულისხმება 1-100 ნმ დიაპაზონის ნანომასალები, რომელიც ხასიათდებიან სამგანზომილებიანი ნანომასშტაბიანი ზომითა და აქვთ განსხვავებული, უპირატესად სფერული ან კვაზი-სფერული ფორმა. AgNPs მიიღება მეტალური ვერცხლისგან ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდებით [90,91]. ლითონის ნანონაწილაკების სინთეზის ბიოგენური (მწვანე ქიმია) მეთოდი გულისხმობს AgNPs-ის მისაღებად ბიოლოგიური ობიექტების-მიკროორგანიზმებისა და მცენარეული ექსტრაქტების-გამოყენებას და წარმოადგენს სინთეზის ფიზიკო-ქიმიური მეთოდების ფასეულ ალტერნატივას [92,93,94]. დადგინდა, რომ რომ სოკოს ბევრ სახეობას, კერძოდ *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* и *Verticillium* შეუძლიათ AgNPs-ის

გამოყოფა[95]. მიკოგენური AgNPs-ების ბოლოდროინდელმა კვლევამ აჩვენა, რომ ისინი უფრო აქტიურია პათოგენური ბაქტერიების წინააღმდეგ, ვიდრე ქიმიურად სინთეზირებული ვერცხლის ნანონაწილაკები [96]. ვერცხლის ნანონაწილაკებს გააჩნიათ უფრო დიდი მოცულობა და უფრო ფართო ზედაპირი (ფართობი-მოცულობის თანაფარდობა) ჩვეულებრივ მეტალურ ვერცხლთან შედარებით. AgNPs-ის ისეთი უნიკალური თვისებები, როგორცაა მაღალი რეაქტიულობა და ზედაპირის დიდი ფართობი, მათ განსაკუთრებით ფასეულს ხდის წამლის მიწოდების, ვიზუალიზაციისა და კატალიზის კუთხით[4,8]. ვერცხლის ნანონაწილაკების ფართო ზედაპირი ზრდის ვერცხლის იონების ბაქტერიებთან ურთიერთქმედების პოტენციალს, ნანოზომა კი უზრუნველყოფს სხეულის ნებისმიერ წერტილში ვერცხლის იონების გამოთავისუფლებას, რაც შეუძლებელია ვერცხლის უფრო მსხვილი ნაწილების ზემოქმედების შემთხვევაში[97]. ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიბაქტერიული თვისებები დამოკიდებულია მათ ზომაზე; რაც უფრო მცირე ზომისაა ნაწილაკები, მით უფრო მაღალია მისი ბაქტერიციდული ეფექტი, ვინაიდან პატარა ნანონაწილაკებს გააჩნიათ ზედაპირის უფრო დიდი ფართობი, რაც განაპირობებს ბაქტერიებთან მათ ინტენსიურ ურთიერთქმედებას. 100 ნმ-ზე ნაკლები ზომის ვერცხლის ნანონაწილაკები შეიცავს 10000-15000 ვერცხლის ატომს[89].

ვერცხლის ნანონაწილაკებს გააჩნიათ ბაქტერიციდული მოქმედება გრამ დადებითი და გრამ უარყოფითი მიკროორგანიზმების, მათ შორის ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ [98,99]. ამასთან აღსანიშნავია, რომ ანტიბიოტიკებისაგან განსხვავებით, პათოგენურ ბაქტერიებს იშვიათად უვითარდებათ მდგრადობა ვერცხლის ნანონაწილაკების მიმართ[85].ლიტერატურული მონაცემებით, ბაქტერიების, სოკოების, ვირუსების მიმართ ბიოციდური აქტივობის ფართო სპექტრის მქონე ვერცხლის ნანონაწილაკები (AgNPs), ასევე სინერგიულად მოქმედებენ ანტიბიოტიკებთან, რითაც აძლიერებენ მათ ეფექტურობას[100]. AgNPs-ის აღნიშნული თვისებები ეფუძნება მრავალფეროვან და რთულ მექანიზმებს, მათ შორის რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) წარმოქმნას, დნმ-ის დაზიანებას, ბაქტერიული უჯრედის

მემბრანების მთლიანობის დარღვევას და ცილის სინთეზის ინჰიბირებას[101]. AgNPs-ის ანტიმიკრობული მოქმედება ხორციელდება ოთხ ძირითად ეტაპად (სურათი1):

სურათი 1. AgNPs-ის ანტიმიკრობული მოქმედების მექანიზმი



1. AgNPs-ის ადჰეზია უჯრედის კედელსა და მემბრანაზე;
2. AgNPs-ის პენეტრაცია უჯრედის შიგნით და უჯრედშიდა სტრუქტურებისა (მიტოქონდრია, ვაკუოლები, რიბოსომები) და ბიომოლეკულების (ცილები, ლიპიდები და დნმ) დაზიანება;
3. მიკროორგანიზმის უჯრედზე AgNPs-ის ტოქსიური ზემოქმედებით ოქსიდაციური სტრესის განვითარება შედეგად რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) და თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნით;
4. სიგნალის გადაცემის გზების მოდულაცია.

გარდა ამ ოთხი მექანიზმისა, AgNPs იწვევს ადამიანის იმუნური სისტემის უჯრედების მოდულირებას ორკესტრირებული საპასუხო ანთებითი რეაქციის წარმოქმნით, რაც დამატებით იწვევს მიკროორგანიზმის ინჰიბირებას[102,103].

უკანასკნელ პერიოდში ჩატარებული კვლევებით დადასტურებულია AgNPs ეფექტურობა სხვადასხვა სახეობის ბაქტერიული ( მათ შორის კლინიკური იზოლატებისა და სტანდარტული) შტამების (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella typhi*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter spp.*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Proteus vulgaris* და სხვა) მიმართ[104,105, 106, 107, 108, 109]; აგრეთვე სინერჯის არსებობა AgNPs-სა და სხვადასხვა ჯგუფის ანტიბიოტიკებს (პენიცილინი G, ამოქსიცილინი, ერითრომიცინი, კლინდამიცინი, ვანკომიცინი, პიპერაცილინი, ციპროფლოქსაცინი, ტეტრაციკლინი, ლევოფლოქსაცინი, ცეფიქსიმი, ცეფაზოლინი, ნეომიცინი, რიფამპინი, გენტამიცინი, ქლორამფენიკოლი, იმიპენემი) შორის, რაც მათი ერთობლივი გამოყენებისას მნიშვნელოვნად აძლიერებს ანტიბიოტიკის ანტიბაქტერიულ ეფექტს[110,111,112,113,114] . ვერცხლი, რომელიც დიდი ხანია გამოიყენება როგორც ანტიბაქტერიული აგენტი, ახლა კვლავ პოპულარობას იძენს წამლებისადმი რეზისტენტული ბაქტერიების მიმართ სინთეზური ანტიბიოტიკების არაეფექტურობის გამო[115]. ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიბაქტერიული აქტივობის კვლევამ წამალთმდგრად (*Pseudomonas aeruginosa*, ampicillin-resistant *Escherichia coli* O157:H7 and erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*) ბაქტერიებზე[116] აჩვენა, რომ ვერცხლის ნანონაწილაკები ახდენენ როგორც მედიკამენტებისადმი რეზისტენტული, ასევე მედიკამენტების მიმართ სენსიტიური (გრამ-დადებითი და გრამ-უარყოფითი) ბაქტერიების პანელის ინაქტივაციას[117], ახორციელებენ რა თავიანთ ანტიბაქტერიულ აქტივობას ბაქტერიციდული მოქმედების მექანიზმით[118], ასევე აფერხებენ ბაქტერიების ზრდის ტემპს ნანონაწილაკების ბაქტერიებთან პირველივე კონტაქტის მომენტიდან[119].

ბაქტერიების მულტირეზისტენტული შტამები და მათ მიერ გამოწვეული ინფექციები წარმოადგენენ სიკვდილობის, ავადობისა და მკურნალობის დანახარჯების ზრდის ძირითად მიზეზს[120,121]. ანტიბიოტიკების მიმართ მდგრადი პათოგენებით გამოწვეული ინფექციებიდან ყველაზე ხშირად გვხვდება გრამ-დადებითი-პენიცილინის მიმართ მდგრადი *Streptococcus pneumonia*, მაკროლიდებზე რეზისტენტული *Streptococcus pyogenes*, ვანკომიცინის მიმართ მდგრადი *Enterococcus faecium* (VREF), მეთიცილინზე დავანკომიცინზე რეზისტენტული *Staphylococcus aureus* (MRSA and VRSA) და მულტირეზისტენტული *Listeria* and *Corynebacterium* [122], გრამ-უარყოფითი ბაქტერიებით- *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* და ოპორტუნისტული პათოგენებით- ამპიცილინის, ქლორამფენიკოლის, ფტორქინოლონების მიმართ მდგრადი *Salmonella typhi*-ით- გამოწვეული დაავადებები[123]. მიკროორგანიზმებში ანტიმიკრობული პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობის ზრდამ ხელი შეუწყო ნანოტექნოლოგიის სფეროში კვლევების, როგორც პრობლემის გადაჭრის მნიშვნელოვანი მიმართულების, განვითარებას[124]. *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. aureus* ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტულ შტამებზე AgNPs-ის მოქმედების შესწავლით დადგინდა მისი მაღალი ანტიმიკრობული აქტივობა რეზისტენტული პათოგენების მიმართ[125]. AgNPs-ის ანტიმიკრობული აქტივობის შეფასებით მეთიცილინ-რეზისტენტული *S. aureus*-ის (MRSA), მეთიცილინ-რეზისტენტული *Staphylococcus epidermidis*-ის (MRSE), *S. pyogenes*, *S. typhi* და *K. pneumoniae* რეზისტენტული შტამების მიმართ, დაფიქსირდა AgNPs-ის მაქსიმალური ანტიბაქტერიული აქტივობა MRSA-ს, საშუალოდ გამოხატული - MRSE -სა და *S. pyogenes*-ის, ზომიერად გამოხატული კი *S. typhi* and *K. pneumoniae*-ს რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ[126]. ფაიაზისა და თანაავტორების მიერ[127] დადგინდა სინერგიული ანტიმიკრობული ეფექტის არსებობა AgNPs/ანტიბიოტიკების კომბინაციის გამოყენებისას ანტიბიოტიკების მიმართ რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ. 15 ნმ ვერცხლის ნანონაწილაკებისა და ანტიბიოტიკების ერთობლივი ანტიმიკრობული მოქმედების შესწავლით აღმოჩნდა[128], რომ *E. coli*, *S. aureus* 6538, *S. typhi*, *Shigella flexneri* და *B. subtilis* მულტირეზისტენტულ პათოგენებზე AgNPs-სა და

ამოქსაცილინისა და კლინდამიცინის კომბინაციას ჰქონდა ადიტიური ეფექტი, ამოქსაცილინ/AgNPs კომბინაციის სრულიად საწინააღმდეგო ანტაგონისტური მოქმედება დაფიქსირდა *S. Aureus* (MRSA) მეთიცილინ რეზისტენტულ შტამებზე . სინერგიული ეფექტი აღინიშნა კლინდამიცინის, ერითრომიცინის, პენიცილინ G და ვანკომიცინის ვერცხლის ნანონაწილაკებთან ერთად გამოყენებისას *E.coli* და *S.aureus* რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ[129]. ამოქსაცილინის ზემოქმედებით გამოწვეული *S.typhi*-ის უჯრედის კედლის ლიზისი ძლიერდება AgNPs -ის დამატებისას, რაც მიუთითებს ვერცხლის ნანონაწილაკების მიერ ლოკალურად ანტიბიოტიკის კონცენტრაციის გაზრდაზე, აღნიშნული კი განაპირობებს ანტიმიკრობული ეფექტურობის ამაღლებას[130]. AgNPs-ის ანტიმიკოზურ მედიკამენტ ფლუკონაზოლის კომბინაცია ხასიათდება სინერგიული მოქმედებით *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Phoma* и *Trichoderma* რეზისტენტულ ფორმებზე[131,132].

ტუბერკულოზის, როგორც ჯანმრთელობის გლობალური პრობლემის მდგრადობა და ანტიმიკობაქტერიული პრეპარატების მიმდინარე კრიზისი განპირობებულია აგრესიული და მულტირეზისტენტული მიკობაქტერიული შტამების სწრაფი ფორმირებით [133], რაც შეიძლება აიხსნას მიკობაქტერიის უჯრედის კედლის ჰიდროფობური ბუნებით, რის გამოც ფერხდება ანტიმიკობაქტერიული მედიკამენტებთან შეკავშირების პროცესი და მცირდება მათი შერწევადობა უჯრედში. აქედან გამომდინარე, დიდ მნიშვნელობას იძენს ალტერნატიული თერაპიული აგენტების პოვნა, რომლებსაც შეუძლიათ იმოქმედონ უშუალოდ მიკობაქტერიის უჯრედის კედელზე. ამ მხრივ უკანასკნელ წლებში მეცნიერთა განსაკუთრებული ყურადღება მიმართულია ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც ანტიმიკობაქტერიული აგენტის თერაპიული პოტენციალის შესწავლისკენ[13, 90]. ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიმიკრობული აქტივობის ფართო სპექტრი იძლევა მათი გამოყენების პერსპექტივას ტუბერკულოზის, მათ შორის მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტული შტამებით გამოწვეული დაავადების სრულიად ახალი ტიპის სამკურნალო საშუალებების სინთეზირებისათვის, რომლებსაც შეეძლებათ ეფექტური ზემოქმედება *M.tuberculosis* სხვადასხვა ტიპის შტამებზე. აღნიშნული მოსაზრების მყარ საფუძველს ქმნის in vitro და

in vivo ჩატარებული მცირერიცხოვანი კვლევების შედეგები. *Asparagus racemosus* L და AgNO<sub>3</sub>-საგან სინთეზირებული AgNPs-ის ზემოქმედების შესწავლამ აჩვენა მისი 99.9% ბაქტერიციდული ეფექტი მიკობაქტერიების ოთხ სახეობის - *M.pheli*, *M.avim*, *M.tuberculosis* და *M. spegmatis* მიმართ [13]. ექსპერიმენტულ მასალაზე კრეიტსბერგისა და თანაავტორების მიერ[23] დადასტურებულია *M.tuberculosis* იზოლატებზე, მათ შორის რეზისტენტულ შტამებზე, ნ.ქირიასა და თანაავტორების[134] კვლევით კი პრე-ექსტენსიურად რეზისტენტული ტუბერკულოზის გამომწვევ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც მდგრადობის ინჰიბიტორის ეფექტურობა. მათ მიერ ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის რეზისტენტული იზოლატების ინჰიბირების ხარისხი დამოკიდებულია AgNPs-ის დოზირებაზე. ო.კალმანტაევასა და თანაავტორების მიერ ექსპერიმენტულ მასალაზე in vitro და in vivo დადასტურებულია *M. tuberculosis*H37Rv შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიმიკრობული აქტივობა[6]. სელიმმა თანაავტორებთან[135] ერთად დაადგინა ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობა *M.tuberculosis*-სა და *M.bovis*-ის როგორც სტანდარტული, ასევე კლინიკური შტამების წინააღმდეგ. ნანონაწილაკებზე დაფუძნებულ სისტემებს გააჩნიათ პოტენციალი გვერდი აუარონ მიკობაქტერიულ ინფექციებთან დაკავშირებულ მრავალ პრობლემას, ვინაიდან ფილტვის ტუბერკულოზის დროს *M.tuberculosis* -მიერ მაკროფაგების დაინფიცირების მექანიზმის ანალოგიურად, ისინი ზემოქმედებენ ინფიცირებულ უჯრედებზე და უშუალოდ უჯრედშიდა პათოგენების უჯრედულ კედელზე. ვერცხლის ნანონაწილაკების მოქმედების შესწავლამ აჩვენა რეზისტენტული მიკრობების წინააღმდეგ მედიკამენტების ეფექტურობის გაძლიერების პოტენციალი[136] . AgNPs-ს შეუძლიათ შეაღწიონ უშუალოდ *M.tuberculosis*-ის მემბრანაში და გაზარდონ მისი განვლადობა ნანო ზომის ფორების წარმოქმნით მიკროორგანიზმის უჯრედის კედლის უარყოფითად დამუხტულ მოლეკულებსა და დადებითად დამუხტულ ნანონაწილაკებს შორის ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედების გამო; აღნიშნული იწვევს მემბრანის პოტენციალის დარღვევას[137] ვერცხლის ნანონაწილაკების ფიზიკური ზემოქმედებით გამოწვეული სტრუქტურული ცვლილებები შედეგად, აგრეთვე ციტოპლაზმური

შიგთავსის გაჟონვას, რაც კიდევ ერთხელ დადასტურდა აბდელ აზიზისა და თანაავტორების მიერ[138] ჩატარებული კვლევის შედეგად, როდესაც ქიტოზანი/Ag ნანოკომპოზიტისა და *M.tuberculosis*-ის ინკუბაციის პერიოდის ბოლოს (7 დღე) დაფიქსირებულ იქნა ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ლიზირებული უჯრედები ციტოპლაზმის დიდი ნაწილის ან სრული არ არსებობით. აქტუალურია ვერცხლის ნანონაწილაკების შესწავლა ტუბერკულოზის, მათ შორის მისი რეზისტენტული ფორმის, მკურნალობის ეფექტურობის კუთხით[139]. ვერცხლის ნანონაწილაკების, როგორც ტუბერკულოზის მკურნალობის სამომავლო თერაპიული ვარიანტის, დიდი პოტენციალი განხილულია ტაბარანისა და თანაავტორების მიერ [4]. ხელმისაწვდომ ლიტერატურაში მხოლოდ ერთეული კვლევის შედეგია გამოქვეყნებული ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენებას შესახებ ტუბერკულოზის მკურნალობაში. ბ.ურასკულოვასა და ა. გიუსანის [140] მიერ ყარაჩაი-ჩერქეზეთის ტუბსაწინააღმდეგო დისპანსერში ჩატარებული კვლევა ეძღვნებოდა ვერცხლის ნანონაწილაკების განსხვავებული კონცენტრაციის შემცველი ორი პრეპარატის -არგოვიტ-S-ისა და ვიტარგოლის გამოყენების მიზანშეწონილობის შეფასებას ზედა სასუნთქი გზების ტუბერკულოზის სამკურნალოდ. დადგინდა, Argovit-S-ის 3.3%-იან ხსნარის 100%-იანი ბაქტერიციდული აქტივობა იზონიაზიდზე რეზისტენტული მიკობაქტერიების მიმართ მდგრადობის არსებობისას იზონიაზიდის როგორც მინიმალურ , ასევე მაქსიმალურ კონცენტრაციებზე, რის საფუძველზეც აღნიშნული პრეპარატი შეირჩა კლინიკური კვლევის ჩასატარებლად. სტანდარტულ ტუბსაწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიასთან ერთად ხორხის ტუბერკულოზის ლოკალური მკურნალობისთვის არგოვიტ-S-ის 3,3%-იანი ხსნარის დღე-ღამის განმავლობაში ორჯერადმა 10 წუთიანმა ინჰალაციებმა 2 თვის განმავლობაში აჩვენა უფრო მაღალი თერაპიული ეფექტი სტანდარტულ ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობასთან შედარებით. ზახაროვისა და თანაავტორების მიერ[21] იზონიაზიდის მიმართ რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე შესწავლილ იქნა ელექტრო-ქიმიური გზით მიღებული 5-60ნმ ზომის AgNPs-ის დამთრგუნველი მოქმედება როგორც იზოლირებულად, ასევე 5, 25, და 50 მკგ/მლ იზონიაზიდთან ერთად ნანოკომპოზიტში. იზონიაზიდის გამოყენებისას (

რომლის მიმართაც დადასტურებული იყო ტუბ.მიკობაქტერიის რეზისტენტობა), ვერცხლის ნანონაწილაკებთან ერთად მინიმალური მაინჰიბირებელი კონცენტრაცია აღინიშნა AgNPs -ის 2,5 მკგ/მლ, მინიმალური ბაქტერიოციდული ეფექტი კი AgNPs-ის 5 მკგ/მლ დოზით გამოყენებისას. აღნიშნული ნაშრომით მეცნიერულად დასაბუთებულ იქნა ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობა და უსაფრთხოება ექსპერიმენტული წამალთგამძლე ტუბერკულოზის მკურნალობაში. ნ.ქირიასა და თანაავტორების [141] მიერ შესწავლილ იქნა ვერცხლის ნანონაწილაკების პოტენციური რიფამპიცილის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის კუთხით. შესწავლილ იქნა რიფამპიცილის სტანდარტული დოზისა და 20ნმ სფერული ფორმის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების ექვსი განსხვავებული კონცენტრაციის შემცველი ნანოკომპოზიტების (R/AgNPs) 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%, 5%, 10%) დამორგუნველი ეფექტი რიფამპიცილის მიმართ მდგრადი ტუბ.მიკობაქტერიების (RR-MTB) იზოლატებზე. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა RR-MTB იზოლატებმა, რომელსაც ემატებოდა მხოლოდ AgNPs იდენტური კონცენტრაციებით. RR-MTB იზოლატების ზრდის დათრგუნვის პროცესი დაიწყო RR-MTB შტამებზე AgNPs -ის 2,5% სუსპენზიის დამატებისას, ხოლო სრული დათრგუნვა დაფიქსირდა AgNPs -ის 5% და 10% სუსპენზიის გამოყენების შემთხვევაში. In vitro ნანოკომპოზიტის (რიფამპიცილის სტანდარტული დოზა / AgNPs-ის 2,5% სუსპენზია) გამოყენებისას AgNPs -ის 2,5% სუსპენზიის იზოლირებულ გამოყენებასთან (70%) შედარებით მინიმალური მაინჰიბირებელი ეფექტი გაიზარდა 10%-ით ( შეადგინა 80%), რითაც დადასტურდა AgNPs -ის გამაძლიერებელი ეფექტის არსებობა რიფამპიცილის მიმართ დაავადების გამომწვევი პათოგენის რეზისტენტობის დაძლევაში .ა.ზახაროვისა და ნ.ქირიას ნაშრომებში[21,141] ექსპერიმენტში დადასტურებულია, რომ ზემოთ აღნიშნული საკვლევი დოზირებებით ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენება სრულიად უსაფრთხოა, ე.ი. იგი არ იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს ჰისტო-მორფოლოგიურ, ბიომეტრულ, ლაბორატორიულ და ფუნქციონალურ მაჩვენებლებზე. სამეცნიერო ლიტერატურაში არსებობს მტკიცებულებები მოქსიფლოქსაცინთან კონიუგირებული ვერცხლის ნანონაწილაკების მაღალი ბაქტერიოციდული აქტივობის შესახებ სხვადასხვა ბაქტერიული პათოგენების მიმართ [142,143,144], მაგრამ

პრაქტიკულად შეუსწავლელია ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობა ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიასთან მიმართებაში. მსოფლიოში ჯერ-ჯერობით არ ჩატარებულა არც ერთი კვლევა, რომელიც შეისწავლიდა ფტორქინოლონებზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის დროს ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენების შესაძლებლობის შეფასებას მოქსიფლოქსაცინის მიმართ მდგრადობის გადალახვისა და მისი ეფექტურობის აღდგენის კუთხით, რაც გახდა ამ მიმართულებით ჩვენს მიერ გაღრმავებული ექსპერიმენტული კვლევის ჩატარების საფუძველი.

---

### **2.3. კვლევის დიზაინი და მეთოდები**

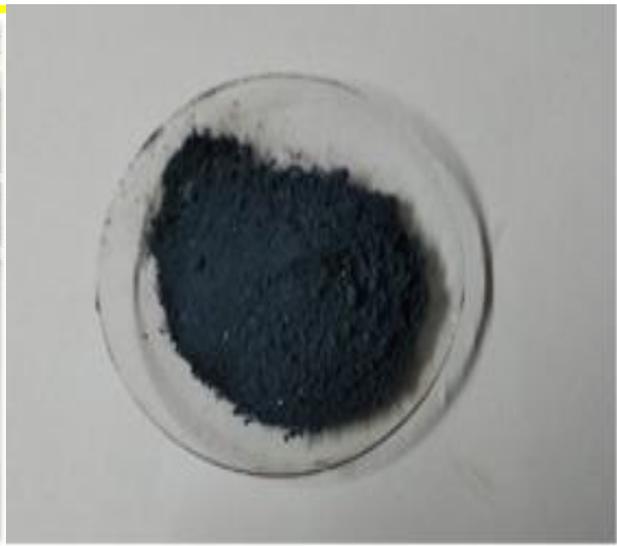
#### 2.3.1. In vitro ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის (FQ/R-MTB) შტამებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების (AgNPs) მაინჰიბირებელი ზემოქმედების შესწავლის მეთოდიკა და მასალები

ექსპერიმენტული კვლევა განხორციელდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ცენტრალური რეფერალური ლაბორატორიის ბაზაზე. კვლევაში გამოვიყენეთ 20ნმ ზომის სფერული ფორმის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკები (AgNPs), რომელიც შეძენილ იქნა“ Hongwu International Group Ltd” (<https://www.hwnanomaterial.com>). ნანონაწილაკების სუსპენზიის მისაღებად გამოვიყენეთ მაღალი სიხშირის ულტრაბგერითი ჰომოგენაიზერი, დისრუპტორი, დეზინტეგრატორი Ultrasonic Processor FS-1800N(ჩინეთი). In vitro ექსპერიმენტი განხორციელდა კლინიკურ პირობებში ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ ფტორქინოლონის მიმართ მდგრადი ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის 140 კულტურაზე. ბაქტერიოლოგიური კვლევისთვის გამოვიყენეთ თხევადი საკვები ნიადაგები; ექსპერიმენტი განხორციელდა BACTEC™ MGIT™ 960 სისტემის მეშვეობით (სურათი 2 ). BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატი გამოიყენება საკვლევ ნიმუშში ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის სწრაფი დეტექციისთვის. მიკობაქტერიის ზრდის გამოვლენა ხდებოდა ფლუორესცენციით,

რომელიც იზრდებოდა სინჯარაში ჟანგბადის შემცირების პროპორციულად. BACTEC MGIT 960 აპარატი ფლუორესცენციას ახდენს ულტრასფერი სხივებისა და სპეციალური კომპიუტერული ალგორითმის გამოყენებით. BACTEC MGIT 960 სისტემა აგრეთვე გამოვიყენეთ ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტებზე მგრძობელობის განსასაზღვრავად ; იგი 4-13 დღის განმავლობაში იძლევა შედეგების ინტერპრეტაციის საშუალებას.

სურათი 2. BACTEC MGIT 960 სისტემა

სურათი 3. AgNPs-ის ფხვნილი

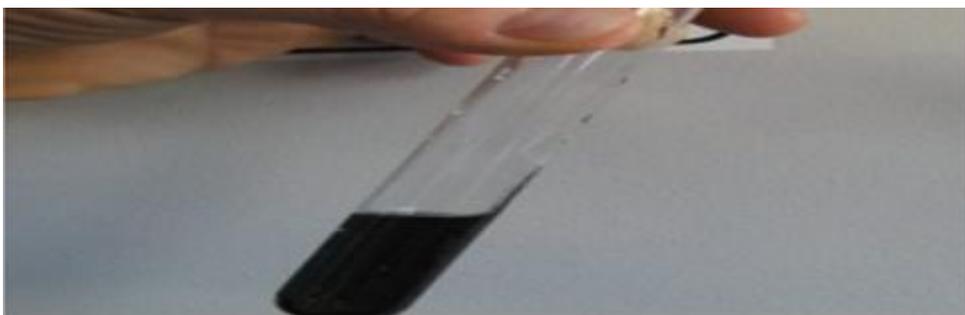


BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატში ტუბსაწინააღმდეგო წამლებზე მგრძობელობის ტესტი ეფუძნება იგივე პრინციპს, რომელიც გულისხმობს მიკობაქტერიის ზრდის დეტექციას ფლუორესცენციით. ტესტი განხორციელდა MGIT 7 მლ-იანი სინჯარების ნაკრებით, რომელიც მოიცავს საკონტროლო სინჯარას (წამლის გარეშე) და სინჯარებს, რომლებსაც ემატებოდა საკვლევ ნივთიერება ცნობილი კონცენტრაციით. აპარატი ავტომატურად, უწყვეტ რეჟიმში აკონტროლებს წამლიან და საკონტროლო სინჯარებში ფლუორესცენციის მომატებას. თუ წამალია ქტიურია მიკობაქტერიის მიმართ (ე.ი. იზოლატი სენსიტიურია), შესაბამისად ხდება ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის ინჰიბირება და ფლუორესცენციის სუპრესირება წამლიან სინჯარებში, მაშინ როდესაც საკონტროლო სინჯარაში მიკობაქტერია იზრდება და აჩვენებს ფლუორესცენციის მატებას. თუ იზოლატი რეზისტენტულია, მიკობაქტერიის ზრდა და შესაბამისად

ფლუორესცენციის მატება შეინიშნება ორივე, როგორც საკონტროლო, ისე საკვლევი ნივთიერების შემცველ სინჯარებში. BACTEC™ MGIT™ 960 სისტემა ავტომატურად ახორციელებს სინჯარებში ზრდის მონიტორინგს და შესაბამისად შედეგების ინტერპრეტაციას ( არის სენსიტიური თუ რეზისტენტული).

კვლევაში გამოყენებული იქნა ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან კლინიკურ პირობებში მიღებული მოქსიფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული *M.tuberculosis* იზოლატები. ექსპერიმენტი ჩატარდა 2 ეტაპად. ექსპერიმენტის პირველ ეტაპზე, მგრძნობელობის ტესტის ნაკრებში ექსპერიმენტულ ჯგუფში (70 კულტურა), სინჯარებს ემატებოდა მხოლოდ ვერცხლის 99,9% შემცველობის 205მ AgNPs-ის ფხვნილიდან (სურათი 4) დამზადებული ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის შემცველი სუსპენზია 100 მკლ ოდენობით (სურათი 5);

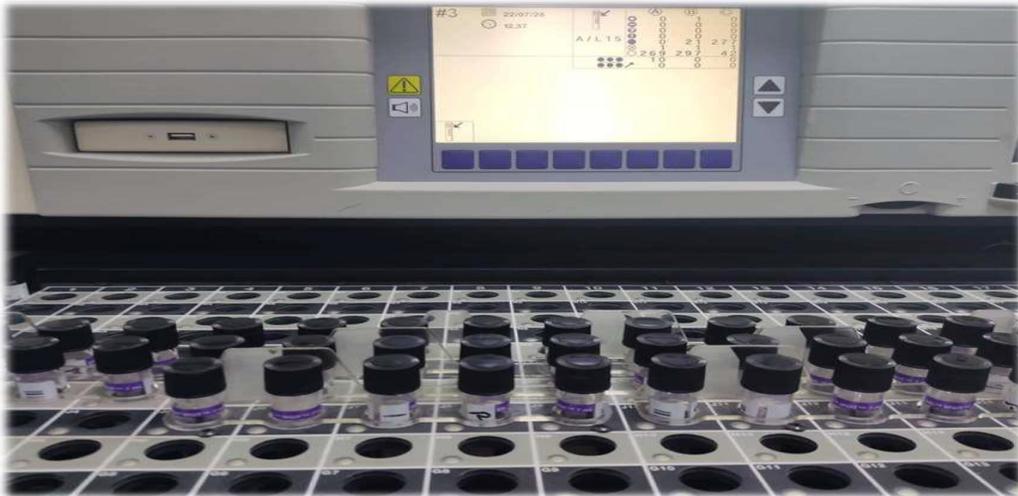
სურათი 4. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარა AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ



ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის მაინჰიბირებელი მოქმედების დადგენის მიზნით შესწავლილი იქნა ვერცხლის ნანონაწილაკების სუსპენზიის 6 კონცენტრაცია: 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10%. 0,25%; 0,5%; 1%; 5% და 10% კონცენტრაციის სუსპენზიის დამატება მოხდა 10-10 სინჯარაში, ხოლო 2,5% სუსპენზიისა-20 სინჯარაში. მეორე ეტაპზე კი მოქსიფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული *M.tuberculosis* იზოლატებს (ჯამში 70 კულტურა) ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა (0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%, 10%) კონცენტრაციის შემცველ სუსპენზიებთან ერთად ვუმატებდით

მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტულ დოზას. 0,25%; 0,5%; 1%; 5% და 10% ხსნარის თითოეული კონცენტრაციის დამატება მოხდა 10-10 სინჯარაში, ხოლო 2,5% ხსნარისა-20 სინჯარაში (სურათი 6).

სურათი 5. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარები სხვადახვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ



სურათი 6. BACTEC™ MGIT™ 960 აპარატის სინჯარები მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და სხვადახვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატების შემდეგ



ცალ-ცალკე იქნა შესწავლილი და შეფასებული AgNPs -ისა და Mfx/AgNPs -ის ნანოკომპოზიტის ზემოქმედება ფტორქინოლონის მიმართ მდგრადი მონო და პოლირეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე, რომელთა შემთხვევაში შენარჩუნებული იყო მგრძობელობა რიფამპიცინის მიმართ (35 იზოლატი) და რიფამპიცინისა და ფტორქინოლონის მიმართ რეზისტენტული ტუბერკულოზის (pre-XDR-MTB) 35 იზოლატზე. ინჰიბიტორული აქტივობის კვლევის შედეგების საბოლოო შეფასება განხორციელდა სინჯარაში საკვლევი სუსპენზიის დამატების შედეგად ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის დათრგუნვის საფუძველზე.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა IBM SPSS Statistics პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (ვერსია 29.0.2.0). ორი განსხვავებული ჯგუფის -AgNPs და Mfx/AgNPs ეფექტის შესადარებლად გამოყენებულ იქნა Chi-square (X<sup>2</sup>) ტესტი, რომლითაც განხორციელდა ორი კატეგორიული ცვლადის (ზრდის გაძლიერება vs ზრდის დათრგუნვა) ანალიზი თითოეული ჯგუფისათვის.

### 2.3.2. კვლევის ეთიკის საკითხები

ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის სამედიცინო ეთიკური კომისიის მიერ გაცემულია ნებართვები (რეგისტრაციის #1028/01-17, თარიღი 20.04.2021; რეგისტრაციის #934/01-17, თარიღი 20.04.2022) კვლევის ჩასატარებლად.

## 2.4. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

### 2.4.1. ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები

კვლევის პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ 20 ნმ სფერული ფორმის მეტალური AgNPs-ის 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10% სუსპენზიების მოქმედების ეფექტურობა ფტორქინოლონზე რეზისტენტული *M.tuberculosis* იზოლატებზე. ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ *M.tuberculosis* ფტორქინოლონზე (მოქსიფლოქსაცინი) რეზისტენტულ იზოლატებზე AgNPs-ის 0,25%, 0,5%, 1% კონცენტრაციის სუსპენზიის დამატებისას დაფიქსირდა FQ/R-MTB შტამის ზრდა; AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის ზემოქმედებამ კი გამოიწვია როგორც FQ/R ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ზრდის

დათრგუნვა, ასევე ზრდა. მიღებული შედეგის სანდოობის ხარისხის ამაღლების მიზნით, ამ კუთხით გავაფართოვეთ კვლევის მოცულობა და დამატებით მგრძობელობის კიდევ 10 სინჯარას დავუმატეთ ვერცხლის ნანონაწილაკების 2.5% კონცენტრაციის შემცველი სუსპენზია (ჯამში სულ 20 სინჯარა). 2,5 % კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატებისას FQ /R-MTB შტამების ზრდის დათრგუნვა აღინიშნა შემთხვევათა 75% ; AgNPs-ის სუსპენზიის უფრო მაღალი კონცენტრაციებით ( 5% ; 10%) კი მოხდა FQ/R-MTB იზოლატების ზრდის სრული დათრგუნვა (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. In vitro FQ/R -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას

FQ/R –MTB იზოლატის ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10%	Total
დათრგუნვა(რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (75%)	10 (100%)	10 (100%)	35
ზრდა (რაოდენობა, %)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	35
სულ	10	10	10	20	10	10	70

ანალოგიური ტენდენცია აღინიშნა AgNPs-ის 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10% ვერცხლის სუსპენზიის დამატებისას ცალ-ცალკე რიფამპიციინზე სენსიტიური და რიფამპიციინზე რეზისტენტულ FQ-MTB იზოლატებზე, მხოლოდ 2,5 % კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიის დამატებისას მოქსიფლოქსაცინის მიმართ მდგრადი RS-TB-ის მიკობაქტერიის შტამებზე ზრდის დათრგუნვა აღინიშნა შემთხვევათა 80% (ცხრილი 2), RR-TB მიკობაქტერიის იზოლატებზე კი შემთხვევათა 70% (ცხრილი 3). კვლევის მეორე ეტაპზე შესწავლილ იქნა in vitro მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიის ნანოკომპოზიტების მოქმედების ეფექტურობა FQ/ R-MTB იზოლატებზე.

ცხრილი 2. In vitro FQ/R, RS -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას

FQ/R, RS -MTB იზოლატის ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10%	Total
დათრგუნვა (რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	18
ზრდა (რაოდენობა, %)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	17
სულ	5	5	5	10	5	5	35

ცხრილი 3. In vitro FQ/R, RR -MTB ზრდის ინჰიბირება AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის დამატებისას

FQ/R, RR -MTB იზოლატის ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10%	Total
დათრგუნვა (რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (70%)	5 (100%)	5 (100%)	17
ზრდა (რაოდენობა, %)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	18
სულ	5	5	5	10	5	5	35

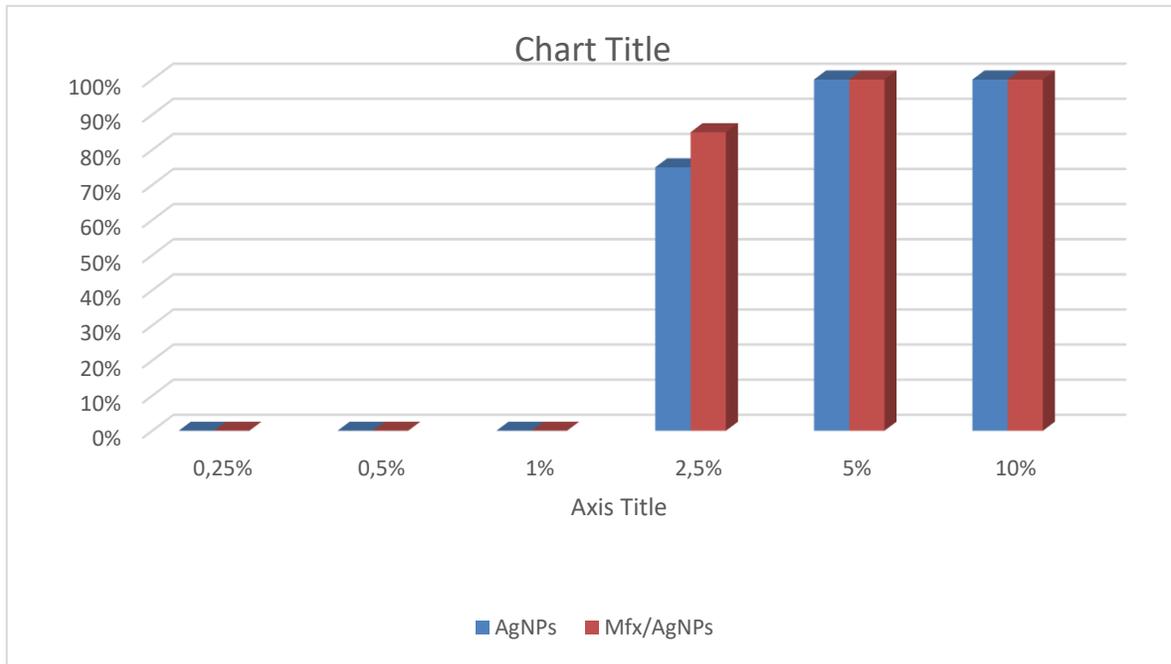
Mfx -ის სტანდარტული დოზისა და AgNPs-ის 0,25%, 0,5% და 1% კომპოზიტების დამატებისას FQ/ R-MTB-ის იზოლატებზე აღინიშნა *M.tuberculosis* კულტურის ზრდა; FQ/ R-MTB შტამის ზრდის დათრგუნვა დაიწყო AgNPs 2,5% სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs ნანოკომპოზიტის გამოყენებისას (დაფიქსირდა შემთხვევათა 85%) და სრული ინჰიბირება (100%) დაფიქსირდა AgNPs -ის 5% და 10% სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs -ის ნანოკომპოზიტის დამატებისას (ცხრილი 4). In vitro FQ/R-MTB იზოლატებზე AgNPs 2,5% სუსპენზიის იზოლირებული და AgNPs 2,5% სუსპენზიის შემცველი Mfx/ AgNPs ნანოკომპოზიტის ეფექტურობის შესწავლამ გვიჩვენა, რომ Mfx/ AgNPs ნანოკომპოზიტის გამოყენებისას მიღწეული ბაქტერიციდული ეფექტი FQ/R-MTB (85%) 10% (P>0,05) მაღალი იყო AgNPs 2,5% სუსპენზიის იზოლირებულად გამოყენებისას მიღებულ შედეგთან შედარებით(გრაფიკი 1).

ცხრილი 4. FQ/R-MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად ) დამატებისას

ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10%	Total
დათრგუნვა (რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (85%)	10 (100%)	10 (100%)	37
ზრდა (რაოდენობა, %)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	33
სულ	10	10	10	20	10	10	70

იდენტური ტენდენცია აღინიშნა რიფამპიციინზე სენსიტიურ (ცხრილი 5, გრაფიკი 2) და რიფამპიციინზე რეზისტენტულ (pre-XDR) FQ/R-MTB იზოლატებზე (ცხრილი 6, გრაფიკი 3) Mfx / AgNPs ნანოკომპოზიტის დამატებისას იმ განსხვავებით, რომ AgNPs 2.5% კონცენტრაციის შემცველი სუსპენზიის Mfx /AgNPs ნანოკომპოზიტის დამატებისას FQ/R, RS-MTB იზოლატებზე ზრდის დათრგუნვა დაფიქსირდა შემთხვევათა 90% (P>0,05), pre-XDR MTB კულტურებზე დამატებისას კი- 80%(P>0,05).

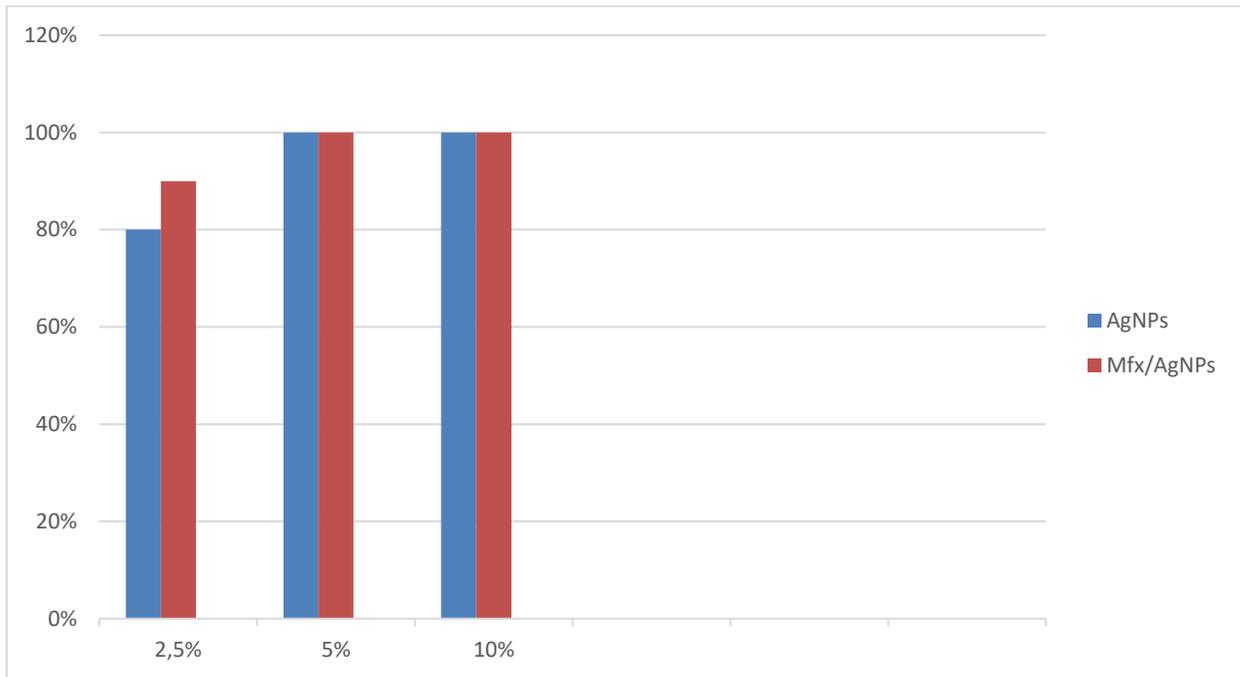
გრაფიკი 1. AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაციის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R-MTB იზოლატებში



ცხრილი 5. FQ/R, RS -MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად ) დამატებისას

ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია Mfx-ის სტანდარტულ დოზასთან ერთად						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10%	Total
დათრგუნვა (რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (90%)	5 (100%)	5 (100%)	19
ზრდა (რაოდენობა, %)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	16
სულ	5	5	5	10	5	5	35

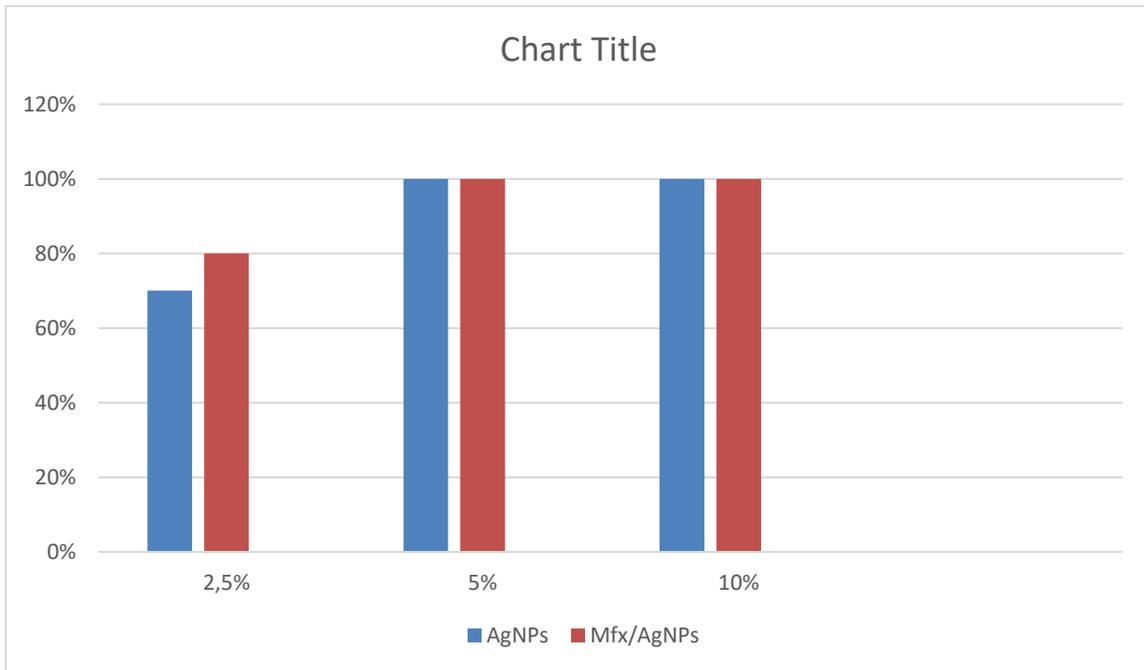
გრაფიკი 2. სხვადასხვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R,RS-MTB იზოლატებში



ცხრილი 6. FQ/R, RR -MTB ზრდის ინჰიბირება ნანოკომპოზიტის (AgNPs-ის სხვადასხვა კონცენტრაცია Mfx სტანდარტულ დოზასთან ერთად ) დამატებისას

FQ/R, RR -MTB ზრდის შეფასება	AgNPs-ის სუსპენზიის კონცენტრაცია Mfx-ის სტანდარტულ დოზასთან ერთად						
	0,25%	0,5%	1%	2,5%	5%	10 %	Total
დათრგუნვა(რაოდენობა, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	18
ზრდა (რაოდენობა, %)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	17
სულ	10	10	10	10	5	5	35

გრაფიკი 3. სხვადასხვა კონცენტრაციის AgNPs-ის სუსპენზიისა და Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტების მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R, RR-MTB-ზე იზოლატებში

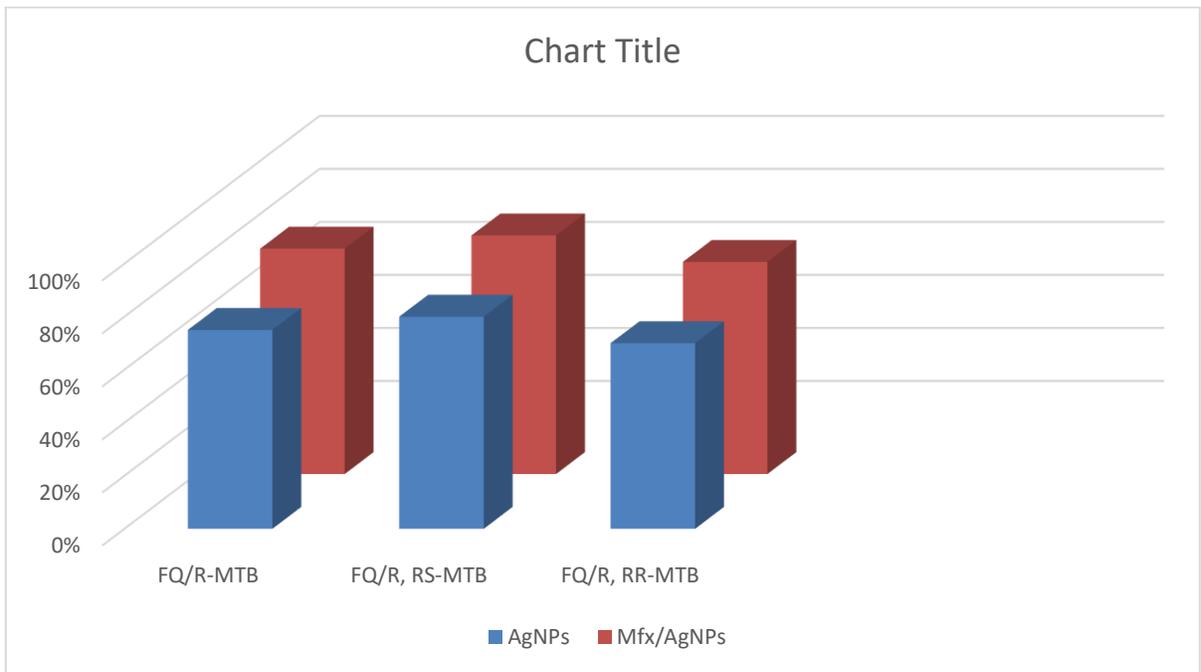


AgNPs-ის როგორც იზოლირებულად, ისე მოქსიფლოქსაცინთან კომბინაციაში FQ/R-MTB შტამებზე როგორც ზოგადად, ისე კონკრეტულად FQ/R RS-MTB და FQ/R RR-MTB იზოლატებზე ზემოქმედებამ in vitro აჩვენა იდენტური ტენდენცია, კერძოდ

- AgNPs-ის 0,25%, 0,5% და 1% სუსპენზიის გამოყენება როგორც იზოლირებულად ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში აღმოჩნდა არაეფექტური და ყველა შემთხვევაში დაფიქსირებულ იქნა *M.tuberculosis* ზრდა;
- AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის გამოყენებისას როგორც იზოლირებულად ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში დაიწყო *M.tuberculosis* ზრდის დათრგუნვის პროცესი. ამასთან AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs-ის დამატებისას FQ/R-MTB იზოლატებზე როგორც ზოგადად, ასევე ცალ-ცალკე FQ/R RS-MTB და FQ/R RR-MTB შტამებზე ინჰიბირების მაჩვენებელი გაიზარდა 10% იდენტურ იზოლატებზე მხოლოდ AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის დამატებით გამოწვეულ ინჰიბირების მაჩვენებელთან შედარებით (გრაფიკი 4);

- AgNPs-ის 5% და 10% სუსპენზიის გამოყენება როგორც იზოლირებულად ასევე ნანოკომპოზიტის შემადგენლობაში აღმოჩნდა მაქსიმალურად ეფექტური და ყველა შემთხვევაში დაფიქსირდა იქნა *M.tuberculosis* ზრდის დათრგუნვა.

გრაფიკი 4. 2,5% AgNPs-ის სუსპენზიისა და 2,5% AgNPs-ის სუსპენზიის შემცველი Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტის მაინჰიბირებელი ეფექტის შედარება FQ/R, RR-MTB-ზე იზოლატებში



#### 2.4.2. კვლევის შედეგების განხილვა

ფტორქინოლონების მიმართ მდგრადი შემთხვევების მზარდი დინამიკა როგორც რიფამპიცინზე რეზისტენტული/მულტირეზისტენტული, ასევე რიფამპიცინზე სენსიტიური ტუბერკულოზის დროს ახალი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების სინთეზირებასთან ერთად დღის წესრიგში აყენებს ეფექტური მდგრადობის ინჰიბიტორების ძიებას ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის ფტორქინოლონების მიმართ არსებული რეზისტენტობის გადასალახად და ანტიტუბერკულოზური ეფექტურობის აღსადგენად. ვერცხლის ნანონაწილაკების იზოლირებული და სხვადასხვა სახის

ბიომოლეკულებთან ერთად არსებული ანტიმიკობაქტერიული ეფექტი, ასევე მისი პოტენციური მედიკამენტების მიმართ არსებული რეზისტენტობის დასაძლევად, გახდა საფუძველი ჩვენს მიერ ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე შეგვესწავლა და შეგვეფასებინა ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობა და თერაპიული პოტენციური მოქსიფლოქსაცინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღსადგენად. კვლევა ატარებდა ექსპერიმენტულ ხასიათს და მასში გამოყენებულ იქნა სფერული ფორმის 20ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკები. AgNPs-ის ზომასა და ფორმას გააჩნია გარკვეული გავლენა მათ ანტიმიკობაქტერიულ აქტივობაზე. შედარებით მცირე ზომის ნანონაწილაკებს ახასიითებთ მაღალი ანტიმიკრობულ ეფექტურობა, რაც გამოწვეულია მათი ზედაპირის გაზრდილი ფართობის მოცულობასთან თანაფარდობით [145]. აღნიშნული გარემოება განაპირობებს ნანონაწილაკების ბაქტერიულ უჯრედებთან ურთიერთქმედებისა და მათში შეღწევადობის გაუმჯობესებას. გარდა ამისა, განსხვავებულია სხვადასხვა გეომეტრიული ფორმისა და სხვადასხვა მეთოდით მიღებული ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიმიკობაქტერიულ აქტივობა [146]. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, 20ნმ სფერული ფორმის ვერცხლის ნანონაწილაკებზე ჩვენი არჩევანის შეჩერება განაპირობა იმ გარემოებამაც, რომ ნ.ქირიასა და თანაავტორების მიერ ექსპერიმენტულ ცხოველებზე 20ნმ AgNPs-ის უსაფრთხოების პროფილის შესწავლისას დადასტურებული იყო, 20ნმ ზომის AgNPs-ის სუსპენზიის მაღალი და ზემაღალი დოზების როგორც ერთჯერადი, ასევე მრავალჯერადი გამოყენების უსაფრთხოება (არ მოქმედებს ცხოველების ბიომეტრულ, ლაბორატორიულ და ფუნქციონალურ პარამეტრებზე, ასევე არ იწვევს მნიშვნელოვან ჰისტო-მორფოლოგიური ხასიათის ცვლილებებს).

კვლევის პირველ ეტაპზე 20 ნმ ზომის სფერული ვერცხლის ნანონაწილაკების სუსპენზიის ექვსი კონცენტრაციის ( 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5% და 10%) გამოყენების ეფექტურობის in vitro შესწავლამ ფილტვების ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისაგან კლინიკურ პირობებში მიღებულ FQ/R-MTB კულტურებზე გვიჩვენა, რომ AgNPs -ის 0,25%, 0,5% და 1% სუსპენზიებს არ გააჩნიათ მაინჰიბირებელი ეფექტი ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ *M.tuberculosis* იზოლატებზე. მინიმალური

მანკიბირებელი ეფექტი დაფიქსირდა AgNPs-ის 2,5% სუსპენზიის დამატებისას, როდესაც შემთხვევათა 75%-ში აღინიშნა საკვლევი FQ/R-MTB შტამების ზრდის დათრგუნვა; ვერცხლის ნანონაწილაკების 5% და 10% სუსპენზიის დამატებისას კი დაფიქსირდა RR-MTB შტამების ზრდის სრული (100%) ინკიბირება. ანალოგიური ტენდენცია აღინიშნა ფტორქინოლონზე რეზისტენტულ რიფამპიცინზე სენსიტიურ და რიფამპიცინზე რეზისტენტულ *M.tuberculosis* იზოლატებზე 20 ნმ AgNPs -ის 0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%, 10% დამატებისას. როგორც RS FQ/R-MTB, ასევე RR FQ/R-MTB შტამებზე AgNPs-ის 0,25%; 0,5%; 1% სუსპენზიის დამატებისას მიღებულ იქნა *M.tuberculosis* ზრდა; ორივე ტიპის მიკობაქტერიის იზოლატებზე ზრდის დათრგუნვა დაიწყო AgNPs -ის 2,5% სუსპენზიის დამატებისას, მაგრამ RS FQ/R-MTB იზოლატებში დაფიქსირდა უფრო მაღალი მანკიბირებელი ეფექტის (80%) არსებობა RR FQ/R-MTB შტამებთან (70%) შედარებით. RS FQ/R-MTB, ასევე RR FQ/R-MTB შტამებზე AgNPs -ის 5% სუსპენზიის დამატებისას კი აღინიშნა *M.tuberculosis* ზრდის სრული დათრგუნვა.

ამგვარად, ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ FQ/R-MTB შტამების მიმართ, როგორც ერთიანად, ასევე ცალ-ცალკე რიფამპიცინზე შენარჩუნებული მგრძობელობის ან მდგრადობის არსებობისას, 20 ნმ ზომის სფერული მეტალურ ვერცხლის ნანონაწილაკების 2,5% სუსპენზიას გააჩნია მინიმალური მანკიბირებელი ეფექტი, ხოლო 5% სუსპენზიას კი - მინიმალური ბაქტერიციდული ეფექტი. მცირერიცხოვანია სამეცნიერო კვლევათა ჩამონათვალი, რომელიც ეხება ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიმიკობაქტერიული აქტივობის შესწავლას [19, 145, 147, 148, 149, 150]. კიდევ უფრო მწირია იმ ნაშრომთა რაოდენობა, რომელიც განიხილავს ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების მიმართ მდგრად ტუბერკულოზის მიკობაქტერიების იზოლატებზე ვერცხლის ნანონაწილაკების ზემოქმედების შედეგებს. ა.ზახაროვისა და თანაავტორების მიერ [21] ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია ვერცხლის ნანონაწილაკების მანკიბირებელი ეფექტი იზონიაზიდზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებში. ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები სოლიდარულია ნ.ქირიასა და თანაავტორების მიერ [141] რიფამპიცინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე 20ნმ სფერული

ფორმის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების ეფექტურობის შესწავლის შედეგებთან. ვერცხლის ნანონაწილაკების ანტიბაქტერიული მოქმედების მნიშვნელოვან მექანიზმს პათოგენის უჯრედებისა და ციტოპლაზმის, მემბრანების განვლადობისა და სუნთქვის ცვლილებები, ბაქტერიული დნმ-ის რეპლიკაციის ინჰიბირება, ბაქტერიული ციტოპლაზმური მემბრანებისა და ბაქტერიული უჯრედის შეუქცევადი დაზიანება წარმოადგენს. [151].

კვლევის მეორე ეტაპზე შესწავლილ იქნა მოქსიფლოქსაცინის ტუბსაწინააღმდეგო ეფექტურობის აღდგენის შესაძლებლობა AgNPs-ის მეშვეობით მოქსიფლოქსაცინის მიმართ რეზისტენტული *M.tuberculosis* იზოლატებში. მოქსიფლოქსაცინზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე Mfx სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის სხვადასხვა კონცენტრაციების (0,25%, 0,5%, 1%, 2,5%, 5%, 10%) შემცველი ნანოკომპოზიტის დამატებისას დაფიქსირდა მიკობაქტერიების ზრდის დათრგუნვის ისეთივე ტენდენცია, როგორც FQ/R-MTB კულტურებზე მხოლოდ AgNPs ზემოქმედებისას: კვლევამ აჩვენა Mfx სტანდარტული დოზისა და AgNPs -ის სუსპენზიის 0,25, 0,5% და 1% კომპოზიტების სრული არაეფექტურობა; FQ/R-MTB შტამის ზრდის ინჰიბირება დაიწყო Mfx/AgNPs 2,5% სუსპენზიის გამოყენებისას და სრული დათრგუნვა დაფიქსირდა Mfx/AgNPs -ის 5% და 10% სუსპენზიის დამატებისას. Mfx/AgNPs 2,5%-იანი კონცენტრაციის შემცველი ნანოკომპოზიტის გამოყენებისას ბაქტერიციდული ეფექტის არსებობა დაფიქსირდა შემთხვევების 85%-ში, რაც 10%-ით აღემატება იზოლირებულად (75%) მხოლოდ AgNPs დამატებით მიღებულ ბაქტერიციდულ ეფექტს. Mfx/ AgNPs ნანოკომპოზიტის უფრო მაღალი კონცენტრაციით (5%, 10%) გამოყენებამ აჩვენა ბაქტერიციდული ეფექტი შემთხვევათა 100%-ში. კვლევის შედეგად დადგინდა, AgNPs-ისა 2,5% სუსპენზიისა და Mfx სტანდარტული დოზის კომბინაციას გააჩნია მინიმალური მაინჰიბირებელი მოქმედება FQ/R-MTB იზოლატებზე; იდენტური ტენდენცია აღინიშნა რიფამპიციინზე სენსიტიურ და რიფამპიციინზე რეზისტენტულ FQ/R-MTB იმ განსხვავებით, რომ RS FQ/R-MTB იზოლატებში *M.tuberculosis* ზრდის ინჰიბირება აღინიშნა შემთხვევათა 90%, RR FQ/R-MTB კი 80%, რაც ორივე ტიპის ტუბ.მიკობაქტერიის იზოლატებში 10% აღემატება AgNPs

იზოლირებულ გამოყენების მაჩვენებელს. ამგვარად, *in vitro* ექსპერიმენტული კვლევით დადგინდა ვერცხლის ნანონაწილაკების მაპოტენცირებელი ეფექტი მოქსიფლოქსაცინის მიმართ მდგრადობის გადალახვის კუთხით მოქსიფლოქსაცინზე რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში. ამასთან რიფამპიციინზე სენსიტიური მოქსიფლოქსაცინზე რეზისტენტულ იზოლატებში დაფიქსირდა მოქსიფლოქსაცინის ეფექტურობის აღდგენის უფრო მაღალი მაჩვენებელი *M.tuberculosis* pre-XDR იზოლატებთან შედარებით. AgNPs-ის მინიმალური ბაქტერიციდული კონცენტრაცია მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტულ დოზასთან, როგორც ზოგადად FQ/R ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში, ასევე FQ/R RS და RR *M.tuberculosis* იზოლატებში ვერცხლის 5% სუსპენზიის ტოლია. ამინ ბჰატისა და თანაავტორების მიერ [142] დადგინილია 55-70 ნმ სფერული ფორმის ბიოსინთეზირებული ვერცხლის ნანონაწილაკებისა და მოქსიფლოქსაცინის ერთობლივი გამოყენების უფრო მაღალი ეფექტურობა *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* AgNPs-ს იზოლირებულ გამოყენებასთან შედარებით. სამეცნიერო ლიტერატურაში მხოლოდ ერთეული კვლევებია, რომელიც ეხება ვერცხლის ნანონაწილაკებისა და ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების ერთობლივი გამოყენების ეფექტურობის შეფასებას. ჩვენი კვლევის შედეგები სრულ კორელაციაშია ა.ზახაროვისა და თანაავტორების [21], ნ.ქირიასა და თანაავტორების მიერ [141] ჩატარებულ კვლევათა შედეგებთან, რომლებიც ხაზს უსვამენ *in vitro* AgNPs-ების პოტენციალს ძირითადი ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების იზონიაზიდისა და რიფამპიციინის ეფექტურობის აღდგენას შესაბამისად იზონიაზიდისა და რიფამპიციინის მიმართ რეზისტენტულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში. ჩვენი კვლევა ერთ-ერთია იმ მცირერიცხოვან კვლევათა შორის, რომელმაც ექსპერიმენტში შეაფასა ვერცხლის ნანონაწილაკებისა და ანტიტუბერკულოზური მედიკამენტების ერთობლივი გამოყენების ეფექტურობა ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის რეზისტენტულ შტამებში. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით პირველად დადასტურდა, ვერცხლის ნანონაწილაკების მაპოტენცირებელი ზემოქმედების არსებობა მოქსიფლოქსაცინის მიმართ გამოძწვევის რეზისტენტობის დასაძლევად.

## 2.5. დასკვნები

1. დადგინდა სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების მაინჰიბირებელი ეფექტის არსებობა ფილტვების ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან მიღებულ ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის კლინიკურ იზოლატებზე როგორც ზოგადად ფტორქინოლონზე რეზისტენტული, ასევე FQ/R რიფამპიცინზე სენსიტიური და რიფამპიცინზე რეზისტენტული იზოლატების მიმართ.
2. სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების სუსპენზიას შესწავლილ ექვს კონცენტრაციას (0,25%; 0,5%; 1%; 2,5%; 5%; 10%) გააჩნია განსხვავებული დამორგუნველი ეფექტი როგორც ზოგადად FQ/R-MTB , ასევე FQ/R RS-MTB და FQ/R RR-MTB კლინიკურ იზოლატებზე.
3. სფერული ფორმის 20 ნმ ზომის მეტალური ვერცხლის ნანონაწილაკების 2,5% სუსპენზიას გააჩნია მინიმალური მაინჰიბირებელი ეფექტი, AgNPs-ის 5% სუსპენზიას კი მინიმალური ბაქტერიციდული ეფექტი FQ/R -MTB (მათ შორის RS-MTB და RR-MTB) კლინიკური შტამების მიმართ .
4. In vitro ნანოკომპოზიტების (მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების განსხვავებული კონცენტრაციების სუსპენზიის) და იზოლირებულად AgNPs -ის სუსპენზიის დამატებისას ფტორქინოლონის მიმართ რეზისტენტულ მიკობაქტერიის შტამებზე აღინიშნა იდენტური ტენდენცია ინჰიბირების თვალსაზრისით. 0,25%, 0,5% და 1% სუსპენზიების დამატება როგორც იზოლირებულად, ისე მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტულ დოზასთან კომბინაციაში ტუბ.მიკობაქტერიის ინჰიბირების თვალსაზრისით არაეფექტურია, ე.ი არ იწვევს ტუბ.მიკობაქტერიის ზრდის დათრგუნვას. FQ/R-MTB შტამის ზრდის დათრგუნვა იწყება AgNPs 2,5% სუსპენზიის გამოყენებისას როგორც

იზოლირებულად , ასევე ნანოკომპოზიტის (Mfx/AgNPs) შემადგენლობაში, ხოლო AgNPs -ისა და Mfx/ AgNPs-ის 5% და 10% სუსპენზიის გამოყენებისას კი ფიქსირდება სრული (100%) ბაქტერიციდული ეფექტი.

5. Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტს ვერცხლის 2,5% კონცენტრაციით გააჩნია მინიმალური მაინჰიბირებელი, ხოლო Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტს ვერცხლის 5% კონცენტრაციის შემცველობით მინიმალური ბაქტერიციდული ეფექტი FQ/R-MTB კლინიკური შტამების მიმართ.
6. დადგინდა მინიმალური მაინჰიბირებელი ეფექტისა ზრდა 10%-ით მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და ვერცხლის ნანონაწილაკების 2,5% სუსპენზიის შემცველი ნანოკომპოზიტის დამატებისას როგორც ჯამურად FQ/R-MTB ( შეადგინა 85%), ასევე რიფამპიცინზე სენსიტიურ FQ/R-MTB ( შეადგინა 90%) და რიფამპიცინზე რეზისტენტულ ( შეადგინა 80%) ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისაგან მიღებულ FQ/R-MTB კლინიკურ იზოლატებზე, რაც მიუთითებს ვერცხლის ნანონაწილაკების მაპოტენცირებელ მოქმედებაზე ფტორქინოლონის მიმართ ტუბ.მიკობაქტერიის გამძლეობის დასაძლევად.
7. ვერცხლის 2,5% კონცენტრაციით Mfx/AgNPs-ის ნანოკომპოზიტის მინიმალური მაინჰიბირებელი ეფექტი ფტორქინოლონზე რეზისტენტული რიფამპიცინზე სენსიტიური ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის კლინიკურ იზოლატებზე 10%-ით აღემატება ფტორქინოლონზე რეზისტენტული რიფამპიცინზე რეზისტენტული (pre-XDR) ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის კლინიკურ იზოლატებზე მიღებულ მინიმალურ მაინჰიბირებელ ეფექტს.

ამრიგად, ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად დადასტურდა 20ნმ ზომის სფერული ფორმის, მეტალური AgNPs-ის

- ანტიმიკობაქტერიული ეფექტი ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან კლინიკურ პირობებში მიღებულ FQ/R-MTB იზოლატებზე;

- მაპოტენცირებელი ეფექტი ფტორქინოლონზე რეზისტენტული (როგორც რიფამპიცინის მიმართ სენსიტიური, ასევე რიფამპიცინის მიმართ რეზისტენტულ) ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებში მოქსიფლოქსაცინის ეფექტურობის აღდგენის კუთხით.

## **2.6 რეკომენდაცია**

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად, ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების ნახველისგან კლინიკურ პირობებში მიღებული ფტორქინოლონზე რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის იზოლატებზე მოქსიფლოქსაცინის სტანდარტული დოზისა და 20ნმ მეტალური სფერული ფორმის ვერცხლის ნანონაწილაკების კომპოზიტის in vitro ეფექტურობა იძლევა საფუძველს გაღრმავდეს სამეცნიერო კვლევები ამ მიმართულებით და შეიქმნას ადამიანისათვის უსაფრთხო ნანოკომპოზიტი, რომელიც მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს ფტორქინოლონზე-რეზისტენტული ტუბერკულოზის, განსაკუთრებით კი preXDR-TB კონტროლის გაუმჯობესებაში.

## **3.0 დასკვნითი ნაწილი**

### **3.1. ბიბლიოგრაფია**

1. Seeberg J. An epidemic of drug resistance: Tuberculosis in the twenty-first century. *Pathogens*. 2023; 12(5):652.
2. World Health Organization. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1>.

3. Nguyen TVA, Antony RM, Banuls AL, Vu DH, Alfenaar JW. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(10): 1625-1630.
4. Tăbăran AF, Matea CT, Mocan T, Tăbăran A, Mihaiu M, Iancu C, Mocan L. Silver Nanoparticles for the Therapy of Tuberculosis. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 2231–2258.
5. Kalmantaeva OV, Firstova VV, Grishchenko NS, Rudnitskaya TI, Potapov VD, Ignatov SG. Antibacterial and immunomodulating activity of silver nanoparticles on mice experimental tuberculosis model. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2020; 56 (2): 190–197.
6. Sezer AD. “Application of nanotechnology in drug delivery. Croatia: in Tech.2014; 552:166.
7. Andrade F, Rafael D, Videira M, Ferreira M, Sosnik A, Sarmento B. Nanotechnology and pulmonary delivery to overcome resistance in infectious diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013; 65(13-14):1816-1827.
8. Farooq U, Ahmad T, Khan A, Sarwar R, Shafiq J, Raza Y, Ahmed A, Ullah S, UR Rehman N, Al-Harrasi A. Rifampicin conjugated silver nanoparticles: a new arena for development of antibiofilm potential against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 3983–3993.
9. Uba BO, Okoye EL, Anyichie JC, Dokubo CU, Uqwuoji ET. Synthesis, Characterization and Application of Biogenic Silver Nanoparticles as Antibacterial and Antifungal Agents. *J Adv Microbiol*. 2024; 24( 3):65-78.
10. Sadhu S, Karmakar T, Chatterjee AG, Kumari U, Mondal P, Sarka S, Sur T, Tarafdar S. Determination of the antagonistic efficacy of silver nanoparticles against two major strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Experimental Research and Review*. 2022; 29:67-72.
11. Parashar S, Sharma MK, Garg C, Garg M. Green Synthesized Silver Nanoparticles as Silver Lining in Antimicrobial Resistance: A Review. *Curr Drug Deliv*. 2022; 19(2):170-181.
12. Raja A, Mohamed Salique S, Gajalakshmi P, James A. Antibacterial and hemolytic activity of green silver nanoparticles from *Catharanthus roseus*. *Int J Pharm Sci Nanotech*. 2016; 9(1): 1-10.

13. Kote JR, Kadam AS, Mane RS, Mulani R. Anti-Mycobacterial and cytotoxicity study of silver nanoparticles synthesized from leaf extract of *Annona reticulata* L. *International J of New Technologies in Science and Engineering*. 2016. 3(1): 26-35.
14. Kiruba Daniel SCG, Nazeema Banu B, Harshiny M, Nehru K, Sankar Ganesh P, Kumaran S, Sivakumar M. Ipomea carnea-based silver nanoparticle synthesis for antibacterial activity against selected human pathogens. *J Exp Nanosci*. 2014. 9(2):197–209.
15. Amin M, Hameed S, Ali A, Anwar F, Shahid SA, Shakir I, Yaqoob A, Hasan S, Khan SA, Rahman SA. Green Synthesis of Silver Nanoparticles: Structural Features and in vivo and in vitro therapeutic effects against *Helicobacter pylori* Induced Gastritis. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2014. (4): 1-11.
16. Bahador A, Esmaeili D, Khaledi A, Ghorbanzadeh R. An in vitro assessment of the antibacterial properties of nanosilver Iranian MTA against *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013. 10(5): 65-71.
17. Niakan S, Niakan M, Hesaraki M, Nejadmoghaddam MR, Moradi M, Hanafiabdar M, Allamezadeh R, Sabouri M. Comparison the Antibacterial Effects of nanosilver with 18 Antibiotics on Multidrug Resistance Clinical Isolates of *Acinebacter Baumannii*. *Jundishapur J Microbiol*. 2013. 6(5): e8341.
18. Radzig MA, Nadtochenko VA, Koksharova OA, Kiwi J, Lipasova VA, Khmel IA. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, 2013. 102(1-2): 300-306.
19. Paarakh PM. Anti-tubercular activity of silver nanoparticle synthesized from the fruits of *Coriandrum sativum* linn. *World J Pharm Pharm Sci*. 2017; 6(8):1720–1727.
20. Jaryal N, Kaur H. *Plumbago auriculata* leaf extract-mediated AgNPs and its activities as antioxidant, anti-TB and dye degrading agents. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2017; 28(16):1847–1858.

21. Zaharov AV, Khokhlov AL, Ergeshov AE. Silver Nanoparticles in the solution of the problem of drug resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*.2017; 7(3): 188-199.
22. Ellis T, Chiappi M, Garcia-Trenco A, AL-Ejji M, Sarkar S, Georgiou TK, Shaffer MSP, Tetley TD, Schwander S, Ryan MP, Porter AE. Multimetallic microparticles increase the potency of rifampicin against intracellular Mycobacterium tuberculosis. *ACS Nano*. 2018; 12(6):5228–5240.
23. Kreytsberg GN, Gracheva IE, Kibrik BS, Golikov IV. Antituberculous effect of silver nanoparticles. *J Phys Conf Ser*. 2011; 291012030.
24. Abubakar I ,Lipman M, McHugh TD, Fletcher H. Uniting to end the TB epidemic: Advances in disease control from prevention to better diagnosis and treatment . *BMC Medicine*.2016; 14(1):2-4.
25. Kumar K, McHugh TD, LipmanM.Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *The Pharmaceutical Journal*. 2017; 9(5): 14-25.
26. Angeby KA, Jureen P, Giske CG et al. Wildtype MIC distributions of four fluoroquinolones active against Mycobacterium tuberculosis in relation to current critical concentrations and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:946–952.
27. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori JB.Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:621–629.
28. Jain SD, Prachand S, Gupta AK, Jain S. Fluoroquinolones for Treatment of Tuberculosis: An Overview. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2023; 13(4):333-337.
29. WHO. consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. 2022.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf?sequence=1>.

30. WHO. operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2022.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365333/9789240065116-eng.pdf?sequence=1>.
31. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353829/9789240048126-eng.pdf?sequence=1>.
32. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/354548/9789240050761-eng.pdf?sequence=1>.
33. Naeem A, Badshah SL, Muska M, Ahmad N, Khan K. The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2016; 21(4): 268.
34. Shandil RK, Jayaram R, Kaur P, Gaonkaet S, Suresh BL, Mahesh BN, Jayashree R, Nandi V, Bharath S, Balasubramanian V. al. Moxifloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*: evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(2): 576–582.
35. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, Hoffner SE. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in iran. *Chest*. 2009; 136 (2): 420–425.
36. Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh Univ J Med Sci Res*. 2020; 2(1): 26-30.
37. Devaleenal DB, Ramachandran G, Swaminathan S. The challenges of pharmacokinetic variability of first-line anti-TB drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(1): 47–58.
38. Asif M, Siddiqui AA, Husain A. Quinolone derivatives as antitubercular drugs. *Med Chem Res*. 2013; 22:1029–1042.

39. Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, Ram M, Chaudhary MA, Bishai WR, Kritski AL, Chaisson RE. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009; 373 (9670): 1183– 1189.
40. Hooper DC, Jacoby GA. *Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2016; 6(9).
41. Zhao X, Xu C, Domagala J, Drlica K. DNA topoisomerase targets of the fluoroquinolones: a strategy for avoiding bacterial resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94(25): 13991– 13996.
42. Mustaev A, Malik M, Zhao X, Kurepina N, Luan G, Oppedard LM, Hiasa H, Marks KR, Kerns RJ, Berger JM, Drlica K. Fluoroquinolone-Gyrase- DNA Complexes: two model of drug binding. *J Biol Chem*. 2014; 289(18): 12300–12312.
43. Blondeau JM. Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance. *Surv Ophthalmol*. 2004; 49(2): S73–S78.
44. Naber KG, Adam D. Classification of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents*. 1998; 10(4): 255–257.
45. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry*. 2014; 53(10): 1565–1574.
46. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020; 25(23): 5662.
47. SunM, Fan J. Moxifloxacin is a safe and effective candidate agent for tuberculosis treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *APM*. 2021; 10(2):2027-2035.
48. Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2009; 4(9): e6914.
49. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Giovanni Battista Migliori JB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621–629.

50. Vanino E, Granozzi B, Akkerman OW, Munos-Torrico M, Palmieri F, Seaworth B, Tiberi S, Tadolini M. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. *IJID*. 2023; 130(1): S12-S15.
51. MG, I Akilli IK, Kilic L, Bagci BA, AkalinES, AksanAD, Toprak S, Mirsaeidi M. Management of Polydrug-Resistant Tuberculosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(2):246.
52. Pranger AD, van der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JWC. The Role of Fluoroquinolones in the Treatment of Tuberculosis in 2019. *Drugs*. 2019; 79(2):161-171.
53. Pettit AC, Phillips PPJ, Kurbatova E, Vernon A, Nahid P, Dawson R, Dooley KE, Sanne I, Waja Z, Mohapi L, Podany AT, Samaneka W, SavicRM, Johnson JL, Muzanyi G, Umesh Laloo UG, Bryant K, Sizemore E, Scott N, Dorman SE, Chaisson RE, Swindells S. Rifapentine With and Without Moxifloxacin for Pulmonary Tuberculosis in People With Human Immunodeficiency Virus (S31/A5349). *Clin Infect Dis*. 2023; 76(3): e580-e589.
54. Singh V. Tuberculosis treatment-shortening. *Drug Discovery Today*. 2024; 29(5): 103955.
55. KabirS, Tahir Z, Mukhtar N, Sohail M, Saqalein M, Rehman A. Fluoroquinolone resistance and mutational profile of *gyrA* in pulmonary MDR tuberculosis patients. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1):138.
56. Kaniga K, Cirillo DM, Hoffner S, Ismail NA, Kaur D, Lounis N, et al. A multi-laboratory, multi-country study to determine bedaquiline minimal inhibitory concentration quality control ranges for phenotypic drug-susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(12):2956-2962.
57. Sharma R, B Singh BK, Kumar P, RamachandranR, Jorwal P. Presence of Fluoroquinolone mono-resistance among drug-sensitive *Mycobacterium tuberculosis isolates*: An alarming trend and implications. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2019; 7(3):363-366.
58. World Health Organization. Use of Liquid TB Culture and Drug Susceptibility Testing (DST) in Low and Middle Income Settings. Summary Report of the Expert Group Meeting on the Use of Liquid Culture media. Summary Report of the Expert Group Meeting on the Use of Liquid Culture Media. 2007. Geneva, Switzerland.

59. Ramachandran R, Nalini S, Chandrasekar V, Dave PV, Sanghvi AS, Wares F, Paramasivan CN, Narayanan PR, Sahu S, Parmar M, Chadha S, Dewan P, Chauhan LS. Surveillance of drug-resistant tuberculosis in the state of Gujarat, India. *Int J Tubercul Lung Dis.* 2009; 13(9): 1154-1160.
60. Daniel O, Osman E, Bakare R, Adebisi P, Ige O, Ogiri S, Awe A, Kabir M, Ogundaunsi O, Mourad G, Declaraq E. Ofloxacin resistance among Mycobacterium Tuberculosis isolates in two states of south-west Nigeria. *African Journal of Respiratory Medicine.* 2011; 6(2)18-20.
61. Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, Looke D, Barton M, Gottlieb T. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(9):1453-1460.
62. Ho J, Jelfs P, Sintchenko V. Fluoroquinolone resistance in non-multidrug-resistant tuberculosis- a surveillance study in New South Wales, Australia, and a review of global resistance rates. *Int J Infect Dis.* 2014; 26:149-153.
63. WHO. Global Tuberculosis Report. 2017. Geneva.
64. Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEa countries between 2016 and 2021. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2023; 397:795-805.
65. Ignatius E, Dooley KE. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019; 40(4):811–827.
66. WHO. Global Tuberculosis Report. 2024.  
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1>.
67. Satapathy R, Itumalla R, Neyazi A, Nabizai Taraki A M, Khatib MN, Gaidhane Sh, Zahiruddin QS, Rustagi S, Neyazi M. Emerging bedaquiline resistance: A threat to the global fight against drug-resistant tuberculosis. *Journal of Biosafety and Biosecurity.* 2024; 6(1):13-15.

68. Azimi T, Khoshnood S, Asadi M, Mahmoudi H, Kaviar VH, Hallajzadeh M, Nasiri MJ. Linezolid resistance in multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Sec. Pharmacology of Infectious Diseases*. 2023; 13.<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.955050>.
69. Nguyen TVA, Anthony RM, Huyen Cao TT, Bañuls AL, Nguyen TVA, Vu DH, Nguyen NV, C Alffenaar JW. Delamanid Resistance: Update and Clinical Management. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(12):3252-3259.
70. Saeed D, Shakoor S, Razzak S, Hasan Z, Sabzwari SF, Azizullah Z, Kanji A, Nasir A, Shafiq S, Ghanchi NK, Hasan R. Variants associated with bedaquiline resistance identified in Rv0678 and efflux pump genes in Mycobacterium tuberculosis isolates from bedaquiline-naïve patients in Pakistan. *BMC Microbiology*. 2022; 22: 62.
71. Chesov E, Chesov D, Maurer FP, Andres S, Utpatel C, Barilar I, Donica A, Reimann M, Niemann S, Lange C, Crudu V, Heyckendorf J, Merker M. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J*. 2022; 59(3): 2100621.
72. Vengulekar D, Walker C, Mahajan R., Dalal A, Chavan V, Galindo MA, Lyer A, Mansoor H, Silsarma A, Isaakidis P, Spencer H. Linezolid resistance in patients with drug-resistant TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023; 27(7): 567-69.
73. Nguyen T, Nguyen Q, Nguyen T, Antony RM, Vu DH, Alffenaar JWC. Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2023; 62: 106953.
74. Barilar I, Fernando T, Utpatel C, Abujate C, Madeira CM, Jose B, Mutaquiha C, Kranzer K, Niemann T, Ismael N, de Araujo L, Wirth T, Niemann S, Viegas S. Emergence of bedaquiline-resistant tuberculosis and of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains with rpoB<sub>Ile491Phe</sub> mutation not detected by Xpert MTB/RIF in Mozambique: a retrospective observational study. *Lancet Infectious Diseases*. 2024; 24: 297-307.
75. Perumal R., Bionghi N, Nimmo C, Letsoalo M, Cummings MJ, Hopson M, Wolf A, Al Jubaer S, Padayatchi S, Naidoo K, Larsen MH, O'Donnell M. Baseline and treatment-emergent

- bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2023; 62: 2300639.
76. Sonnenkalb L, Carter JJ, Spitaleri A, Igbal Z, Hunt M, Malone KM, Utpatel C, Cirillo DM, Rodrigues C, Nilgiriwala KS, Fowler PW, Merker M, Niemann S, Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis: an International Consortium. Bedaquiline and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: an in-vitro and in-silico data analysis. *Lancet Microbe*. 2023; 4(5):e358-e368.
77. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1747–1753.
78. Kanellakopoulou K, Sarafis P, Galani I, Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ. In vitro synergism of beta-lactams with ciprofloxacin and moxifloxacin against genetically Distinct multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32(1):33–39.
79. Naghmouchi K, Le Lay C, Baah J, Drider D. Antibiotic and antimicrobial peptide combinations: synergistic Inhibition of *Pseudomonas fluorescens* and antibiotic-resistant variants. *Res Microbiol*. 2012; 163(2):101–108.
80. Amani J, Barjini KA, Moghaddam MM, Asadi A. In vitro synergistic effect of the CM11 antimicrobial peptide in combination with common antibiotics against clinical isolates of six species of multidrug-resistant pathogenic bacteria. *Protein Pept Lett*. 2015; 22(10): 940–951.
81. Almaaytah A, Alnaamneh A, Abualhajaa A, Alshari N, Al-Balas Q. In vitro synergistic activities of the hybrid antimicrobial peptide melitAP-27 in combination with conventional antibiotics against planktonic and biofilm forming bacteria. *Int J Pept Res Ther*. 2016;22: 497–504.
82. Cho YS, Oh JJ, Oh KH. Synergistic anti-bacterial and proteomic effects of epigallocatechin gallate on clinical isolates of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Phytomedicine*. 2011; 18(11):941–946.

83. Haroun MF, Al-Kayali RS. Synergistic effect of *Thymbra spicata*, L. extracts with antibiotics against multidrug—resistant *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Iran J Basic Med Sci.* 2016; 19(11): 1193–1200.
84. Ma L, Wu J, Wang S, Yang H, Liang D, Lu Z. Synergistic antibacterial effect of Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub> nanospheres combined with ineffective antibiotic gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Inorg Biochem.* 2017; 168: 38–45.
85. Hemeg HA. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Int J Nanomed.* 2017; 12: 8211–8225.
86. Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Mol Pharm.* 2009; 6(5): 1388–1401.
87. Ivask A, Kurvet I, Kasemets K, Blinova I, Aruoja V, Suppi S, Vija H, Käkinen A, Titma T, Heinlaan M, Visnapuu M, Koller D, Kisard V, Kahru A. Size-dependent toxicity of silver nanoparticles to bacteria, yeast, algae, crustaceans and mammalian cells in vitro. *PLoS ONE.* 2014; 9(7): e102108.
88. Medici M, Peana M, Nurchi VM, Zoroddu MA. Medical uses of silver: history, myths, and scientific evidence. *J. Med. Chem.* 2019;62: 5923–5943.
89. Kaiser KG, Delattre V, Frost VJ, Buck GW, Phu JV, Fernandez TG, Pavel IE. Nanosilver: an old antibacterial agent with great promise in the fight against antibiotic resistance. 2023; *Antibiotics.* 12:1264.
90. Rai MK. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrugresistant. *Bacteria. Journal of AppliedMicrobiology.* 2012; 112 (5): – 841-852.
91. Lee SH, Jun BH. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4):865.
92. Kumar A, Vemula PK, Ajayan PM, John G. Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nat Mater.* 2008; 7(3):236–241.

93. Fayaz AM, Balaji K, Girilal M, Yadav R, Kalaichelvan PT, Venketesan R. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: A study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine*. 2010; 6(1):103–109.
94. Ahmed S, Ikram S. Silver nanoparticles: one pot green synthesis using *Terminalia arjuna* extract for biological application. *J Nanomed Nanotechnol*. 2015; 6(4):1000309.
95. Yadav A, Verma A, Yadav K. Fungal nanoparticles: An emerging tool in medical biology. In *Advance Appliance through Fungal Nanobiotechnol*; Springer: Cham, Switzerland, 2016; 213–240.
96. Abdel-Azeem A, NadaAA, O'DonovanA, Thakur VK, Elkelish, A. Mycogenic silver nanoparticles from endophytic *Trichoderma atroviride* with antimicrobial activity. *J. Renew. Mater*. 2020; 8: 171–185.
97. Sarsar V. Nanosilver: Potent antimicrobial agent and its biosynthesis. *African Journal of Biotechnology*. 2014; 13 (4):546-554.
98. Khan I, SaeedK, Khan I. (2019). Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arab. J. Chem*. 2019;12: 908–931.
99. Cheng X, Xie Q, Sun Y. Advances in nanomaterial-based targeted drug delivery systems. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2023;11:23.
100. Misirli GM, Sridharan K, Abrantes, SMP. A review on nanostructured silver as a basic ingredient in medicine: physicochemical parameters and characterization. *Beilstein J Nanotech*. 2021;12 440–461.
101. Dakal TC, KumarA, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Front. Microbiol*. 2016; 7:1831.
102. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, Chiu JF, Tam PKH. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem. Med. Chem*. 2007;2:129–136.
103. Ibrahim NAA, Saeed HA, Saeed SM, Mohamed O, Suliman OH, Ibrahim SAE, <ohamed SB. Green synthesis of silver nanoparticles using Sudanese *Candida parapsilosis*. *BMC Microbiol*. 2025; 25(1): 312.

104. Shaik MR, Khan M, Kuniyil M, Al-Warthan A, Alkathlan HZ, Siddiqui MRH, Shaik JP, Ahamed A, Mahmood A, Khan M, Adil SF. Plant-extract-assisted green synthesis of silver nanoparticles using *Origanum vulgare* L. extract and their microbicidal activities. *Sustainability*. 2018; *10*(4):913.
105. Wang L, Liu L, Zhou X. Novel mercaptide-coupled silver nanoparticles AgDAMP against *Salmonella* through membrane disruption, biofilm obstruction, and protein expression alteration. *Food Bioproc. Tech.* 2023; *1*:22.
106. Wang L, Periyasami G, Aldalbahi A., Fogliano V. The antimicrobial activity of silver nanoparticles biocomposite films depends on the silver ions release behaviour. *Food Chem.* 2021; *359*:129859.
107. Wang H, Wang M, Xu X, Gao P, Xu Z, Zhang Q, Li H, Yan A, Yi-Tsun Kao R, Sun H. Multi-target mode of action of silver against *Staphylococcus aureus* endows it with capability to combat antibiotic resistance. *Nat. Commun.* 2021; *12*:3331.
108. Khane Y, Benouis K, Albukhaty S, Sulaiman GM, Abomughaid MM, Al Ali A, Aouf D, Fenniche F, Khane S, Chiabi W, Henni A, Bouras HD, Dizge N. Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous Citrus limon zest extract: characterization and evaluation of their antioxidant and antimicrobial properties. *Nanomaterials (Bazel)*. 2022; *12*(12):2013.
109. Basheer MA, Abutaleb K, Abed NN, Mekawey AAI. Mycosynthesis of silver nanoparticles using marine fungi and their antimicrobial activity against pathogenic microorganisms. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2023; *21*:12.
110. Singh R, Wagh P, Wadhvani S, Gaidhani S, Kumbhar A, Bellare J, Chopade BA. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics. *Int J Nanomedicine*. 2013; *8*: 4277–4290.

111. Mazur P, Skiba-Kurek I, Mrowiec P, Karczewska E, Drożdż R. Synergistic ROS-associated antimicrobial activity of silver nanoparticles and gentamicin against *Staphylococcus epidermidis*. *Int J Nanomedicine*.2020; 15: 3551–3562.
112. Aabed K, Mohammed AE. Synergistic and antagonistic effects of biogenic silver nanoparticles in combination with antibiotics against some pathogenic microbes. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2021; 9:652362.
113. Hassan KT, Ibraheem IJ, Hassan OM, Obaid, A. S., Ali, H. H., Salih, T. A., Kadhim MS. Facile green synthesis of Ag/AgCl nanoparticles derived from Chara algae extract and evaluating their antibacterial activity and synergistic effect with antibiotics. *J. Environ. Chem. Eng*. 2021; 9:105359.
114. Haji SH, Ali FA, Aka STH. Synergistic antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Sci. Rep*. 2021; 12:15254.
115. Jeyaraj M, Sivanandhan G, MubarakAli D, Rajesh M, Arun R, Kapildev G, Manuskavasagam M, Thajuddin N, Premkumar K, Ganapathi A. Biogenesis silver nanoparticles for cancer treatment: an experimental report. *Colloids Surf B Biointerfaces*.2013; 1(106):86-92.
116. Lara HH, Ayala-Nunez NV, Ixtepan Turrent LDC, Rodriguez Padilla C. Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*. 2010; 26:615-621.
117. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrob Chemother*.2007; 59:587–590.
118. Drake PL, Hazelwood KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *Ann Occup Hyg*. 2005; 49:575–585.
119. Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns*. 2004; 30(1):1–9.

120. Walker RI, Steele D, Aguado T. Analysis of strategies to successfully vaccinate in fants in developing countries against enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) disease. *Vaccine*. 2007;25:2545–2566.
121. Salem W, Leitner DR, Zingl FG, Schratte G, Prassl R, Goessler W, Reidl J, Schild S. Antibacterial activity of silver and zinc nanoparticles against *Vibrio cholerae* and enterotoxic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol*. 2015; 305(1):85–95.
122. Levy SB. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother*. 2002;49:25–30.
123. Ottoni CA, Simões MF, Fernandes S, dos Santos JG, da Silva ES, de Souza RFB, Maiorano A.E. Screening of filamentous fungi for antimicrobial silver nanoparticles synthesis. *AMB Express*. 2017; 7:1–10.
124. Namasivayam SKR, Ganesh S, Avimanyu B. Evaluation of antibacterial activity of silver nanoparticle synthesized from *Candida glabrata* and *Fusarium oxysporum*. *Int.J.Med.Res*. 2011; 1:131–136.
125. Nanda A, Saravanan M. Biosynthesis of silver nanoparticles from *Staphylococcus aureus* and its antimicrobial activity against MRSA and MRSE. *Nanomedicine*. 2009;5:452–456.
126. Fayaz M, Balaji K, Girilal M, Yadav R, Kalaichelvan PT, Venketesan R. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and its synergetic effect with antibiotics: a study against Gram positive and Gram negative bacteria. 2010; *Nanomedicine* 6:103–109.
127. De'Souza A, Mehta D, Leavitt RW. Bactericidal activity of combination of silver–water dispersion with 19 antibiotics against seven microbial strains. *Curr.Sci*. 2006; 91:926–929.
128. Shahverdi AR, Fakhimi AS, Shahverdi HR, Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomed. Nanotechnol*. 2007; 3:168–171.
129. Rajawat S, Qureshi MS. Comparative study on bactericidal effect of silver nanoparticles, synthesized using green technology, in combination with antibiotics on *Salmonella Typhi*. *J. Biomed. Nanotechnol*. 2012;3:480–485.

130. Duran N, Marcarto PD, DeSouza GIH, Alves OL, Esposito E. Antibacterial effect of silver nanoparticles produced by fungal process on textile fabrics and their effluent treatment. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2007; 3:203–208.
131. Gajbhiye M, Kesharwani J, Ingle A, Gade A, Rai M. Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole. *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.* 2009;5: 382–386.
132. Gupta-Wright A, Tomlinson GS, Rangaka MX, Fletcher HA. World TB Day 2018: the challenge of drug resistant tuberculosis. *F1000Res* 2018; 7:217.
133. Barua N, Buragohain AK. Therapeutic Potential of Silver Nanoparticles (AgNPs) as an Antimycobacterial Agent: A Comprehensive Review. *Antibiotics.* 2024;13(11): 110.
134. Kiria N, Avaliani T, Bablishvili N, Phichkhaia G, Kiria N. Study of the inhibitory effect of Silver Nanoparticles on Extensively Drug-resistant Mycobacterium Tuberculosis (TB) strains. 2024; Scientific Journal “Spectri”. 9(1). DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2024.09.01.12>.
135. Selim A, Elhaig MM, Taha SA, Nasr EA. Antibacterial activity of silver nanoparticles against fields and reference strains of Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis and multiple-drug-resistant tuberculosis strains. *Rev Sci Tech Off Int Epiz.* 2018; 37(3):1-16.
136. Wabab S, Khan Z, Khan S, Krishnaraj Yun S. Metallic Nanoparticles: A Promising Arsenal against Antimicrobial Resistance—Unraveling Mechanisms and Enhancing Medication Efficacy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(19): 14897.
137. Joshi AS, Singh P, Mijakovich I. Interactions of Gold and Silver Nanoparticles with Bacterial Biofilms: Molecular Interactions behind Inhibition and Resistance. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20):7658.
138. Abdel-Aziz MM, Elella MHA, Mohamed RR. Green synthesis of quaternized chitosan/silver nanocomposites for targeting mycobacterium tuberculosis and lung carcinoma cells (A-549). *Int. J. Biol. Macromol.* 2020; 142:244-253.

139. ChenCC, Chen YY, Yeh CC, Hsu CW, Yu SJ, Hsu CH, Wei TC, Ho SN, Tsai PC, Song YD. Alginate-capped silver nanoparticles as a potent anti-mycobacterial agent against *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Pharmacol*. 2021; 17:12:746496.
140. Uraskulova BB, Gyusan AO. The clinical and bacteriological study of the effectiveness of the application of silver nanoparticle for the treatment of tuberculosis. *Vestn Otorinolaringol*. 2017; 82(3):54-57 R.
141. Kiria N, Avaliani T, Bablishvili N, Chichiveishvili N, Phichkhaia G, Sharvadze L, Kiria N. Efficacy and safety of silver nanocomposites on rifampicin-resistant *M. tuberculosis* strains. *Georgian Medical News*. 2024; 6(351):102-108.
142. Amin BhatM, Nayak BK, NandaA. Mycobased Biosynthesis of Silver Nanoparticles and its Synergistic Antibacterial Activity Combined with Ofloxacin and Moxifloxacin. *J Pure Appl Microbiol*. 2014;8(5):4201-4207.
143. Haq S, Rehman W, Waseem M, Meynen V, Awan SU, Saeed S, Iqbal N. Fabrication of pure and moxifloxacin functionalized silver oxide nanoparticles for photocatalytic and antimicrobial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B: Biology*. 2018; 186:116-124.
144. Nisar M, SA, Shah, MR, Khan A, Farooq U, Uddin G, Ahmad B. Moxifloxacin-capped noble metal nanoparticles as potential urease inhibitors. *New journal of chemistry*. 2015; 39 (10):8080-8086.
145. Ezeh CK, DibuaUME, Emencheta SC. A Systematic Review on Antituberculosis Drug Discovery and Antimycobacterial Potential of Biologically Synthesized Silver Nanoparticles: Overview and Future Perspectives. *Infectious Microbes & Diseases*. 2022; 4(4):139-148.
146. Velescu BS, Ilie MI, Amzăr AL, Lupascu RE, Marandiuc IM, Apetroaei MM, Arsene, AL, Blejan EI, Nedea OA, Fistos T, Fierascu RC, Barbuceanu CT, Fierascu I, Udeanu MG, Draganescu D, Cobelschi PC. Development and Experimental Evaluation of Some Silver Nanoparticles with Antimicrobial Potential. *Processes*. 2023; 11(4), 1212; <https://doi.org/10.3390/pr11041212>.

147. Mohanty S, Jena P, Mehta R, Pati R, Banerjee B, Patil S, Sonawane A. Cationic antimicrobial peptides and biogenic silver nanoparticles kill mycobacteria without eliciting DNA damage and cytotoxicity in mouse macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8):3688–3698.
148. Singh R, Nawale LU, Arkile M, Shedbalkar UU, Wadhvani SA, Sarkar D, Chopade BA. Chemical and biological metal nanoparticles as antimycobacterial agents: a comparative study. *International journal of antimicrobial agents.* 2015; 46(2):183–189.
149. Kote JR, Kadam AS, Patil SS, Mane RS. Green functionalized silver nanoparticles with significantly enhanced antimycobactericidal and cytotoxicity performances of *Asparagus racemosus* Linn. *Int J New Technol Sci Eng.* 2016; 3(2):12–26.
150. Patel S, Gohil TG. Biogenic silver nanoparticles as potential agent against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Res Appl Sci Eng Technol* 2018; 6:505–511.
151. Franci G, Falanga A, Galdiero S, Palomba L, Rai M, Morelli G, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules.* 2015; 20: 8856–8874.

### 3.2. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. **Teona Avaliani**, Nino Kiria, Nino Bablishvili, Giorgi Phichkhaia, Lali Sharvadze, Nana Kiria. Usage of silver nanoparticles to restore moxifloxacin efficacy for fluoroquinolone-resistant *M. tuberculosis* cultures. *Georgian Medical News.* 2024; 9(354):6-12.  
[https://www.geomednews.com/Articles/2024/9\\_2024/6-12.pdf](https://www.geomednews.com/Articles/2024/9_2024/6-12.pdf)
2. Nino Kiria, **Teona Avaliani**, Nino Bablishvili, Nino Chichiveishvili, Giorgi Phichkhaia, Lali Sharvadze, Nana Kiria. Efficacy and safety of silver nanocomposites on rifampicin-resistant *M. tuberculosis* strains. *Georgian Medical News.* 2024; 6(351):102-108.  
[https://www.geomednews.com/Articles/2024/6\\_2024/102-108.pdf](https://www.geomednews.com/Articles/2024/6_2024/102-108.pdf)
3. ნინო ქირია, **თეონა ავალიანი**, ნინო ბაბლიშვილი, გიორგი ფიჩხაია, ნანა ქირია. ვერცხლის ნანონაწილაკების მაინჰიბირებელი ეფექტის შესწავლა ექსტენსიურად

რეზისტენტული ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის შტამებზე. სამეცნიერო. ჟურნალი სპექტრი. 2024; 9(1). DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2024.09.01.12>

4. Nino Kiria, **Teona Avaliani**, Giorgi Phichkhaia, Nino Bablishvili, Nana Kiria. Usage of Silver Nanoparticles to Restore Rifampicin Efficacy for Rifampicin-Resistant M.Tuberculosis Cultures. ERS International Congress abstracts. 2023; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA1053>
5. **Teona Avaliani**, Nino Kiria, Giorgi Phichkhaia, Nino Bablishvili, Nana Kiria. Study of Moxifloxacin and Silver Nanoparticle Composite Efficacy on pre-XDR Mycobacterium Tuberculosis Strains. ERS International Congress 2023 abstracts.2023. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA4545>
6. Nino Kiria, **Teona Avaliani**, Giorgi Phichkhaia, Nino Bablishvili, Nana Kiria. Study of rifampicin and silver nanoparticle composite efficacy on rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. ERS International Congress 2022 abstracts. 2022; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1198>
7. **Teona Avaliani**, Nino Kiria, Giorgi Phichkhaia, Nino Bablishvili, Nana Kiria. Usage of silver nanoparticles to restore Moxifloxacin efficacy for fluoroquinolone-resistant M.tuberculosis cultures. ERS International Congress abstracts. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1592>
8. ნინო ქირია, თეონა ავალიანი, ლალი შარვაძე, გიორგი ფიჩხაია, ნანა ქირია. ნანოტექნოლოგიები-რეზისტენტულ ტუბერკულოზთან ბრძოლის პერსპექტიული მიმართულება.საქართველოს რესპირაციული ჟურნალი. 2022; 18(1):26-33.
9. თეონა ავალიანი, ნინო ქირია, ლალი შარვაძე, გიორგი ფიჩხაია, ნანა ქირია. ვერცხლის ნანონაწილაკების გამოყენების პერსპექტივები რეზისტენტული ტუბერკულოზის მკურნალობაში.საქართველოს რესპირაციული ჟურნალი. 2022; 18(1):22-25.

### 3.3. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

1. Study of Moxifloxacin and Silver Nanoparticle Composite Efficacy on pre-XDR Mycobacterium Tuberculosis Strains. ევროპის რესპირაციული საზოგადოების ყოველწლიური კონგრესი. 09-13.09.2023, მილანი, იტალია
2. Usage of silver nanoparticles to restore Moxifloxacin efficacy for fluoroquinolone-resistant M.tuberculosis cultures. ევროპის რესპირაციული საზოგადოების ყოველწლიური კონგრესი. 04-06.09.2022, ბარსელონა, ესპანეთი

### **3.4. დანართები**

#### დანართი 1 . რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტები

(წყარო: ტუბერკულოზის მართვის გაიდლაინი, 2023)

RR-, MDR-, preXDR- და XDR-TB-ის მკურნალობა ხანმოკლე 6 თვიანი, 9 თვიანი ან ხანგრძლივი  $\geq 18$  თვიანი, სრულად ორალური რეჟიმებით შეიძლება ჩატარდეს. კერძოდ ეს რეჟიმებია:

- 6 თვიანი, სრულადორალური, ბედაქილინის, პრეტომანიდის, ლინეზოლიდის დამოქსიფლოქსაცინის შემცველი **6BPaLM** რეჟიმი MDR/RR-TB პაციენტებისათვის. თუ MDR/RR-TB პაციენტთან ფთორქინოლონებისადმი რეზისტენტობა დადასტურებულია, ანუ პრეექსტენსიურად რეზისტენტული ტუბერკულოზია (preXDR-TB), მკურნალობა მოქსიფლოქსაცინის გარეშე **6-9BPaL** რეჟიმით უნდა დაიწყოს ან გაგრძელდეს;
- 9 თვიანი, სრულადორალური, მოდიფიცირებული, **9BDQ+Lzd+Lfx+Cfz+Cs;**  
**9 Bdq+Lfx+Lzd+Cfz+Dlm;**      **9 Dlm+Lfx+Lzd+Cfz** რეჟიმები MDR/RR-TB პაციენტებისათვის;
- 9 თვიანი, სრულად ორალური რეჟიმი **(4-6Bdq(6თვე)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto** ან **Lzd(2თვე)/5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E)** MDR/RR-TB პაციენტებისათვის;

➤ ხანგრძლივი (≥18 თვანი), ინდივიდუალური რეჟიმები;

გადაწყვეტილება შესაბამისი სამკურნალო რეჟიმის დანიშვნის შესახებ DST-ის შედეგების, არასასურველი მოვლენების განვითარების რისკის/სიმძიმის, ტუბერკულოზის ლოკალიზაციის და პაციენტის ასაკის გათვალისწინებით უნდა იქნას მიღებული.

მეორე რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტები ეფექტურობისა და უსაფრთხოების გათვალისწინებით A, B, და C ჯგუფებად კატეგორიზდება. ჯანმო-ს რეკომენდაციით ხანგრძლივ რეჟიმში მხოლოდ ამ 3 ჯგუფის მედიკამენტები უნდა დაინიშნოს. ეს ჯგუფებია:

**ჯგუფი A:** პრიორიტეტული მედიკამენტები: ლევოფლოქსაცინი/მოქსიფლოქსაცინი, ბედაქილინი და ლინეზოლიდი;

**ჯგუფი B:** პრიორიტეტული მედიკამენტების შემდეგ დასამატებელი მედიკამენტები: კლოფაზიმინი, ციკლოსერინი/ტერიზიდონი;

**ჯგუფი C:** მედიკამენტები, რომლებიც უნდა დაემატოს რეჟიმის შესავსებად და როცა ჯგუფი A და B მედიკამენტების გამოყენება შეუძლებელია: ეტამბუტოლი, დელამანიდი, პირაზინამიდი, იმიპენემ-ცილასტატინი, მეროპენემი, ამიკაცინი (სტრეპტომიცინი), ეთიონამიდი/პროთიონამიდი, პარა-ამინოსალიცილის მჟავა.

**რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მედიკამენტები\***

ჯგუფი	მედიკამენტი	აბრევიაცია
<b>ჯგუფი A:</b> გამოიყენე სამივე მედიკამენტი (მანამ სანამ მათი გამოყენება შეუძლებელი არ იქნება)	ლევოფლოქსაცინი	<u>ან</u> Lfx
	მოქსიფლოქსაცინი	Mfx
	ბედაქილინი	Bdq
	ლინეზოლიდი	Lzd

<b>ჯგუფი B:</b> დაამატე ორივე მედიკამენტი (მანამ სანამ მათი გამოყენება შეუძლებელი არ იქნება)	კლოფაზიმინი	Cfz
	ციკლოსერინი <u>ან</u> ტერიზიდონი	Cs Tzd
<b>ჯგუფი C:</b> დაამატე რეჟიმის შესავსებად და როცა A და B ჯგუფის მედიკამენტების დანიშვნა შეუძლებელია	ეტამბუტოლი	E
	დელამანიდი	Dlm
	პირაზინამიდი	Z
	იმიპენემ-ცილასტატინი <u>ან</u> მეროპენემი	Ipm-Cln Mpm
	ამიკაციანი ( <u>ან</u> სტერპტომიცინი)	Am (S)
	ეთიონამიდი <u>ან</u> პროთიონამიდი	Eto Pto
	პარა-ამინო სალიცილის მჟავა	PAS

ბედაქილინი როგორც წესი პირველი 2 კვირა ყოველდღიურად 400მგ, შემდეგ 22 კვირა 200 მგ კვირაში 3-ჯერ, ჯამში 24 კვირის განმავლობაში ინიშნება. ამჟამად ბედაქილინი ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში შეიძლება დაინიშნოს. არსებობს მტკიცებულებები, რომლებიც ბედაქილინის უსაფრთხო გამოყენებას 6 თვეზე უფრო ხანგრძლივად უჭერენ მხარს შესაბამისი მონიტორინგის პირობებში და off label გამოყენების საუკეთესო პრაქტიკის გაზიარებით.

შესაბამისი მონიტორინგის (მ.შ. საწყისი და შემდგომი ეკგ და ელექტროლიტების მონიტორინგის) პირობებში ბედაქილინი და დელამანიდი ერთდროულად შეიძლება იყოს გამოყენებული, თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ ეფექტურად მათი ერთდროულად გამოყენების შესახებ რეკომენდაციის ჩამოსაყალიბებლად მონაცემები ჯერჯერობით არასაკმარისია.

ამჟამად დელამანიდი ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში შეიძლება დაინიშნოს. დელამანიდის 6 თვეზე მეტად გახანგრძლივება off label გამოყენების საუკეთესო პრაქტიკის გაზიარებით შესაძლებელია.

ლინეზოლიდის ეფექტურობის გათვალისწინებით ის ხანგრძლივ რეჟიმში სერიოზული არასასურველი მოვლენების განვითარებამდე უნდა დარჩეს. პაციენტებთან, რომლებიც ლინეზოლიდს კარგად იტანენ, 600 მგ. ლინეზოლიდით მკურნალობა შეიძლება მთელი ხანგრძლივი რეჟიმის მანძილზე ყოველდღიურად 6-20 თვის განმავლობაში დაინიშნოს. თუ ლინეზოლიდით გამოწვეული არასასურველი მოვლენა სერიოზული არ არის, ლინეზოლიდის ყოველდღიური დოზა შეიძლება 300 მგ-მდე შემცირდეს და არ შეწყდეს.

პირაზინამიდი ხანგრძლივ რეჟიმში ეფექტურ მედიკამენტად მხოლოდ მგრძნობელობის შემთხვევაში შეიძლება ჩაითვალოს.

ამიკაცინის და სტრეპტომიცინის დანიშვნა განხილულ უნდა იქნას მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ DST შედეგებით მათ მიმართ მგრძნობელობა დასტურდება (სტრეპტომიცინის მგრძნობელობა მეორე რიგის ხაზოვანი ტუმბოს SL-LPA ტესტით ვერ დგინდება, შესაბამისად ფენოტიპური DST-ია საჭირო) და თუ სმენის კონტროლისთვის მაღალი ხარისხის აუდიოლოგიური მონიტორინგის უზრუნველყოფა შესაძლებელია. სტრეპტომიცინის დანიშვნა განხილულ უნდა იქნას მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ ამიკაცინის გამოყენება შეუძლებელია.

## დანართი 2. სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალო რეჟიმები

(წყარო: ტუბერკულოზის მართვის გაიდლაინი, 2023)

ათწლეულების განმავლობაში ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ მხოლოდ 6 თვიანი სტანდარტული 2HRZE/4HR რეჟიმი იყო რეკომენდებული, ამჟამად კი სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ 6 თვიანი სტანდარტული რეჟიმების ალტერნატივად შესაძლებელია 4 თვიანი მკურნალობა დაინიშნოს.

სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ ამჟამად შემდეგი 3 რეჟიმი რეკომენდებული:

- 2HRZE/4HR;
- 2HRZE/2HR;
- 2HPMZ/2HPM.

სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ რეკომენდებული რეჟიმები პაციენტების ასაკის და დაავადების სიმძიმის გათვალისწინებით უნდა შეირჩეს.

- 6 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმი ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში, ნებისმიერი სიმძიმის პაციენტთან შეიძლება დაინიშნოს;
- იგივე მედიკამენტებით შემდგარი 4 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმი 3 თვიდან 16 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში ნაკლებად მძიმე ფილტვის ან პერიფერიული ლიმფური კვანძების ტუბერკულოზის შემთხვევაში შეიძლება დაინიშნოს;
- 4 თვიანი რიფაპენტინის და მოქსიფლოქსაცინის შემცველი სამკურნალო 2HPMZ/2HPM რეჟიმი >12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ნებისმიერი სიმძიმის პაციენტთან შეიძლება დაინიშნოს.

### DS-TB სამკურნალო რეჟიმის შერჩევა

რეჟიმი	0-3 თვე	3თვე-12 წელი	12-16 წელი	>16 წელი
2HRZE/4HR	დაავადების სიმძიმის და აივ სტატუსის მიუხედავად			
2HRZE/2HR		ნაკლებად მძიმე TB*, >		3
		კვაპაციენტი		

2HPMZ/2HPM		დაავადების სიმძიმის და აივ სტატუსის მიუხედავად
------------	--	--

### 6 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმი

ნებისმიერი ასაკობრივი ჯგუფის და ნებისმიერი სიმძიმის ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტებისათვის აივ სტატუსის მიუხედავად (მ.შ. ორსულებთანაც) 6 თვიანი სტანდარტული სამკურნალო რეჟიმი პირველი რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების - H = იზონიაზიდი, R = რიფამპიცინი, Z = პირაზინამიდი, E = ეტამბუტოლის კომბინაციით ინიშნება. აქედან ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში პირველი ორი თვის განმავლობაში ოთხივე ეს მედიკამენტი ერთად ინიშნება, შემდეგ კი ოთხი თვის განმავლობაში მკურნალობა რიფამპიცინის და იზონიაზიდის კომბინაციით გრძელდება. სულ ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის სტანდარტული მკურნალობა მედიკამენტების ყოველდღიურ რეჟიმში მიღებით 6 თვის განმავლობაში გრძელდება. იგივე 6 თვიანი სტანდარტული სამკურნალო რეჟიმი ასევე რეკომენდებულია ფილტვგარეთა სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ, გარდა ცენტრალური ნერვული სისტემის და ძვალ-სახსრის ტუბერკულოზისა. ტუბერკულოზური მენინგიტის და ძვალ-სახსრის ტუბერკულოზის სენსიტიური ფორმების სამკურნალოდ 6 თვეზე ხანგრძლივი რეჟიმები ინიშნება (იხ. ქვევით).

სენსიტიური ტუბერკულოზის სტანდარტული 6 თვიანი რეჟიმით მკურნალობის გაგრძელების ფაზაში იზონიაზიდით და რიფამპიცინით (HR სქემით) მკურნალობის ალტერნატივაა რეჟიმის ეტამბუტოლით გაძლიერება და HRE სქემის გამოყენება პაციენტებთან, ვისთანაც ინტენსიური ფაზის ბოლოს იზონიაზიდისადმი მგრძობელობა უცნობია, ან თუ პაციენტი ინტენსიური ფაზის ბოლოს მგბ(+) რჩება, ამ

დროს ჩატარებული მგრძნობელობის ტესტი კი პირველი რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტებისადმი რეზისტენტობას გამორიცხავს.

#### 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმი

3 თვიდან 16 წლამდე >3 კგ წონის ფილტვის ნაკლებად მძიმე სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებთან რეკომენდებულია 4 თვიანი სამკურნალო რეჟიმი პირველი რიგის ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტების - H = იზონიაზიდის, R = რიფამპიცილის, Z = პირაზინამიდის, E = ეტამბუტოლის კომბინაციით. აქედან პირველი ორი თვის განმავლობაში ოთხივე ეს მედიკამენტი ერთად ინიშნება, შემდეგ კი ორი თვის განმავლობაში მკურნალობა რიფამპიცილის და იზონიაზიდის კომბინაციით გრძელდება. სულ მკურნალობა 4 თვის განმავლობაში მედიკამენტების ყოველდღიურ რეჟიმში მიღებით ტარდება.

3 თვიდან 16 წლამდე ფილტვის ნაკლებად მძიმე სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმით მკურნალობის მკაცრი რეკომენდაცია „SHINE“-ის კვლევის შედეგებს ეყრდნობა, რომელთა მიხედვითაც 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმით მკურნალობა არანაკლებ ეფექტური და უსაფრთხოა 6 თვიან 2HRZE/4HR რეჟიმთან შედარებით.

4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმი გარკვეული კრიტერიუმების გათვალისწინებით ინიშნება

ტუბერკულოზის ნაკლებად მძიმე ფორმით დაავადებული 3 თვიდან 16 წლამდე ბავშვებთან და მოზარდებთან 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმის დანიშვნის კრიტერიუმები

ბავშვებთან და მოზარდებთან, რომლებსაც ბაქტერიოლოგიური კვლევა და გულმკერდის რენტგენოგრაფია ჩატარდათ უნდა დაინიშნოს 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმი თუ ისინი შემდეგ კრიტერიუმებს აკმაყოფილებენ:

➤ გულმკერდის რენტგენოგრამა შეესაბამება ტუბერკულოზის ნაკლებად მძიმე ფორმას, მაგ:

✓ ვლინდება მკერდშიდა ლიმფური კვანძების ტუბერკულოზი ჰაერგამტარი გზების ობსტრუქციის გარეშე;

✓ ფილტვის ტუბერკულოზი ლოკალიზებულია ერთ წილში, კავიტაციის და მილიარული კერების გარეშე; ან

✓ პლევრალური გამონაჟონი გართულების გარეშე (პნევმოთორაქსის ან ემპიემის გარეშე);

➤ Xpert Ultra ტესტის შედეგი MTB უარყოფითია, კვალა, ძალიან დაბალი ან დაბალია (ან თუ Xpert Ultra ტესტი ხელმისაწვდომი არ არის, ნახველის ნაცხი არის უარყოფითი); და

➤ ბავშვს ან მოზარდს ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი საშუალო სიმპტომები და ნიშნები აქვს და არ საჭიროებს ჰოსპიტალიზაციას; <sup>a</sup>

a. საშუალო ხასიათის სიმპტომები, რომლებიც არ საჭიროებენ ჰოსპიტალიზაციას გულისხმობს შემდეგს:

– საშიში ან მაღალი პრიორიტეტის ნიშნები არ არის;<sup>b</sup>

– ასიმეტრიული სუნთქვა ან პერსისტირებადი ხიხინი არა არის;

– არ არის ფილტვგარეთა ტუბერკულოზის ნიშნები გარდა პერიფერიული ლიმფური კვანძების ტუბერკულოზისა; და

– არ არის არცერთი შემდეგი: მწვავე, მძიმე მალნუტრიცია; რესპირატორული დისტრესი; მაღალი ტემპერატურა; ძლიერი სიფერმკრთაღე; მოუსვენრობა; გაღიზიანებადობა ან ლეთარგია.

b. საშიში ან მაღალი პრიორიტეტის ნიშნებია: 2 კვირაზე გახანგრძლივებული ხველა, ლეთარგია, წონაში კლება, ჰემოფტიზი, ღამით ოფლიანობა, ლიმფური კვანძების

აივ ინფიცირებულ ბავშვებთან და მოზარდებთან ტუბერკულოზის ნაკლებად მძიმე ფორმის შემთხვევაში 4 თვიანი 2HRZE/2HR რეჟიმის დანიშვნა იმუნოსუპრესიის ხარისხის, ART სტატუსის და სხვა თანმხლები ოპორტუნისტული ინფექციების გათვალისწინებით შეიძლება განხილულ იქნას. აივ ინფიცირებულ ბავშვებთან და მოზარდებთან საჭიროა მჭიდრო მონიტორინგი, განსაკუთრებით მკურნალობის მეოთხე თვეზე და თუ მკურნალობის შედეგად მდგომარეობა არასაკმარისად გაუმჯობესებულია შესაძლოა საჭირო გახდეს მკურნალობის 6 თვემდე გახანგრძლივება.

მწვავე, მძიმე მალნუტრიციის მქონე ბავშვებთან და მოზარდებთან იმ შემთხვევაშიც კი თუ ტუბერკულოზის პროცესი არამძიმეა, 4 თვიანი სამკურნალო რეჟიმი არ უნდა დაინიშნოს. ამ შემთხვევაში რეკომენდებულია 6 თვიანი მკურნალობა.

#### **4 თვიანი 2HPMZ/2HPM რეჟიმი**

>12 წლის ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებთან, დაავადების ნებისმიერი სიმძიმის შემთხვევაში და აივ სტატუსის მიუხედავად შეიძლება 4 თვიანი სამკურნალო რეჟიმი H = იზონიაზიდის, P = რიფაპენტინის, M = მოქსიფლოქსაცინის, Z = პირაზინამიდის კომბინაციით დაინიშნოს. აქედან პირველი ორი თვის განმავლობაში ოთხივე ეს მედიკამენტი ერთად ინიშნება, შემდეგ კი ორი თვის განმავლობაში მკურნალობა იზონიაზიდის, რიფაპენტინის და მოქსიფლოქსაცინის კომბინაციით გრძელდება. სულ მკურნალობა 4 თვის განმავლობაში მედიკამენტების ყოველდღიურ რეჟიმში მიღებით ტარდება. ამ რეჟიმის დასანიშნად საჭიროა რიფაპენტინის და მოქსიფლოქსაცინის ხელმისაწვდომობა.

4 თვიანი 2HPMZ/2HPM რეჟიმის გამოყენების პირობითი რეკომენდაცია “კვლევა 31”-ის (TBTC კვლევა 31/ACTG A5349, იგივე S31/A5349 კვლევა) მონაცემებს ეყრდნობა. „კვლევა 31“ რანდომიზებული, მულტი-ნაციონალური, ღია, კონტროლირებადი, 3 ფაზიანი კვლევა იყო, სადაც ორი, ოთხთვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული სამკურნალო

რეჟიმი სტანდარტულ ექსთენიან საკონტროლო რეჟიმს შედარდა. კვლევაში  $\geq 12$  წლის, ჯანმო-ს მიერ რეკომენდებული ტესტებით ფილტვის ტუბერკულოზით ახლად დიაგნოსტირებული, იზონიაზიდის, რიფამპინის და ფთორქინოლონებისადმი სენსიტიური პაციენტები იყვნენ ჩართულნი. პირველადი ეფექტურობის შეფასების კრიტერიუმს რანდომიზაციიდან 12 თვის თავზე დაავადებისაგან თავისუფალი გამოსავალი წარმოადგენდა. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ 4 თვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული, მოქსიფლოქსაცილის შემცველი სამკურნალო რეჟიმის ეფექტურობა არანაკლებია სტანდარტული 6 თვიანი რეჟიმის ეფექტურობასთან შედარებით, მკურნალობისადმი ამტანობა კი იგივეა. „კვლევა 31“-ის ფარგლებში ასევე შეფასდა 4 თვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული, იზონიაზიდის, ეტამბუტოლის და პირაზინამიდის შემცველი სამკურნალო რეჟიმი, მაგრამ ამ რეჟიმმა სტანდარტულ 6 თვიან რეჟიმთან შედარებით არანაკლები ეფექტურობა ვერ აჩვენა, ამიტომ ჯანმო-ს ინტერესში ეს რეჟიმი არ შევიდა და გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის განხილვის საგანი მხოლოდ 4 თვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული, მოქსიფლოქსაცილის შემცველი სამკურნალო 2HPZM/2HPM რეჟიმი გახდა.<sup>12</sup>

განხილვის შედეგად ჯანმო-ს გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი მივიდა დასკვნამდე, რომ დღეს არსებულ მტკიცებულებებზე დაყრდნობით ფილტვის სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ 4 თვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული, მოქსიფლოქსაცილის შემცველი სამკურნალო 2HPZM/2HPM რეჟიმი შესაძლებელია 6 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმის ალტერნატივად იყოს გამოყენებული. თუმცა 2HPZM/2HPM რეჟიმის იმპლემენტაციისათვის საჭიროა რიფაპენტინის ხელმისაწვდომობის გაზრდა და მკაცრი ანტიბაქტერიული მართვა, იმის გათვალისწინებით რომ სამკურნალო რეჟიმში რეზისტენტული ტუბერკულოზის სამკურნალო მოქსიფლოქსაცინია ჩართული.<sup>12</sup>

4 თვიანი, რიფაპენტინზე დაფუძნებული, მოქსიფლოქსაცილის შემცველი სამკურნალო 2HPZM/2HPM რეჟიმი  $>12$  წლის ასაკობრივ ჯგუფში,  $>40$  კგ წონის ფილტვის

სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებულ, მ.შ.  $>100\text{mm}^3$  CD4 უჯრედების მქონე აივ ინფიცირებულ და დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებთან შეიძლება დანიშნოს (იხ. სქემა 7.3)

#### 4 თვიანი 2HPZM/2HPM რეჟიმის დანიშვნის უკუჩვენებებია:

- პაციენტის წონა  $<40$  კგ-ია;
- პაციენტი დაავადებულია მძიმე ფილტვგარეთა ფორმით (მაგ. ტუბერკულოზური მენინგიტით, დისემინირებული ტუბერკულოზით, ძვალ-სახსრის ტუბერკულოზით, ან აბდომინალური ტუბერკულოზით);
- პაციენტი აივ ინფიცირებულია და CD4 უჯრედების რაოდენობა  $<100$  მმ<sup>3</sup>-ია;\*
- პაციენტი  $<12$  წლისაა;
- პაციენტი ფეხმძიმედაა, ძუძუთი კვების პერიოდშია, ან ახლადნამშობიარებია.

\* $<100$  მმ<sup>3</sup>CD4 უჯრედების მქონე აივ ინფიცირებულებთან რეკომენდებულია 6 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმის დანიშვნა.

2HPZM/2HPM რეჟიმის დანიშვნის წინ მინიმუმ რიფამპიცინის, იზონიაზიდის და ფთორქინოლონებისადმი მგრძნობელობის განსაზღვრაა რეკომენდებული.

მიუხედავად იმისა რომ 2HPZM/2HPM რეჟიმში ჩართულია მოქსიფლოქსაცინი, მკურნალობის ინიცირებამდე ეკგ-ს და ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების განსაზღვრა ჯანმო-ს მიერ რუტინულად რეკომენდებული არ არის. ეკგ, ღვიძლის ფუნქციური ტესტები და სხვა შესაძლო ლაბორატორიული კვლევები კლინიკური საჭიროების მიხედვით უნდა ჩატარდეს.

სენსიტიური ტუბერკულოზის მკურნალობა ნებისმიერი (2HRZE/4HR, 2HRZE/2HR, ან 2HPZM/2HPM) რეჟიმით მედიკამენტების ყოველდღიური მიღებით ტარდება და მეტად რეკომენდებულია ფიქსირებულდოზიანი კომბინაციების დანიშვნა, ვიდრე ცალ-ცალკე აბების.

თუ სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტი ინტენსიური ფაზის ბოლოს ნახველის ნაცხით დადებითი რჩება, ინტენსიური ფაზის გახანგრძლივება რეკომენდებული არ არის. ასეთ შემთხვევაში სჭირია მედიკამენტებისადმი მგრძობელობის განმეორებით ტესტირება და გDST ან pDST შედეგის მიხედვით სამკურნალო რეჟიმის კორექტირება.

აივ ინფიცირებულ პირებთან სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალო სამივე რეჟიმი შეიძლება დაინიშნოს, თუმცა, როგორც ზევით არის აღნიშნული, <100 მმ<sup>3</sup>CD4 უჯრედების მქონე აივ ინფიცირებულებთან უმჯობესია 6 თვიანი 2HRZE/4HR რეჟიმის დანიშვნა.

აივ ინფიცირებულ პირებთან რიფამპიცინის შემცველი სამკურნალო რეჟიმის გამოყენებისას მნიშვნელოვანია ანტირეტროვირუსული მედიკამენტების რიფამპიცინთან ურთიერთქმედების გათვალისწინება. სტანდარტული რიფამპიცინის შემცველი რეჟიმის დანიშვნა რეკომენდებულია ეფავირენზზე დაფუძნებულ ანტირეტროვირუსულ მკურნალობასთან კომბინაციაში. რიფამპიცინი ნევირაპინთან და პროტეაზას ინჰიბიტორებთან კომბინაციაში არ უნდა დაინიშნოს. აივ ინფიცირებულებთან, ვისთანაც ეს ანტირეტროვირუსული მედიკამენტებია დანიშნული და სხვა ალტერნატივა ლიმიტირებულია, რეკომენდებულია რიფამპიცინის რიფაბუტინით (ხელმისაწვდომობის შემთხვევაში) ჩანაცვლება.

ასევე ცნობილია რომ რიფამპიცინი ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას, რაც ანტირეტროვირუსული მკურნალობის ეფექტურობის შემცირების და რეზისტენტობის განვითარების რისკს ქმნის. ასეთ შემთხვევებში ჯანმო იძლეოდა რეკომენდაციას 50 მგ-იანი დოლუტეგრავირი დღეში ორჯერ დანიშნულიყო, ნაცვლად დღეში ერთხელ მიღებისა. ეს რეკომენდაცია ჯერჯერობით ძალაში რჩება, თუმცა არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც დოლუტეგრავირის დოზის გაორმაგება შესაძლოა არ იყოს აუცილებელი. ბოცვანაში ჩატარებული კვლევის მონაცემებმა აჩვენა, რომ რიფამპიცინზე მყოფი პაციენტებისათვის დოლუტეგრავირის სტანდარტული დოზა ეფავირენზზე დაფუძნებულ რეჟიმთან თავსებადია და ეს რეჟიმი ეფექტური და უსაფრთხოა.

