

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Н. Жумакаева 

ТОО «Научно-аналитический центр «Биомедпрепарат», г. Степногорск, Казахстан
zhumakayeva@mail.ru

Аннотация. В этой статье представлен обзор научных статей по проблеме устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Обобщены современные представления об антибиотикорезистентности, разделения микроорганизмов на чувствительные и устойчивые к действию антибиотиков, раскрыто понятие минимальной ингибирующей концентрации с современных позиций. Раскрыты основные механизмы развития антибиотикорезистентности, устойчивости, векторы и гены, отвечающие за передачу резистентности. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным средствам может быть врождённой и приобретённой. Описаны бактериальные возбудители ИНДП *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другие грамположительные и грамотрицательные бактерии. Показаны механизмы ненаследственной устойчивости, которые включают изменение метаболической активности, фенотипическую пластичность, образование пленок. Факторы в приобретении и передаче антибиотикорезистентности. Эволюцию антибиотикорезистентности, которая проходит несколько ключевых этапов. Одним из векторов в изучении эволюции антибиотикорезистентности должен стать анализ не изолированных бактериальных штаммов, бактериальных сообществ, формирующих биоплёнки, поскольку, находясь в биоплёнках микроорганизмы проявляют низкую чувствительность к различным антибиотикам за счёт механизмов фенотипической устойчивости.

Методы борьбы с АР включающая несколько направлений: рациональное использование антибиотиков, разработка новых антибиотиков, вакцинация.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; основные возбудители; механизмы действия; ненаследственная устойчивость; эволюция; приобретение устойчивости; обзор.

Введение

Инфекционные болезни на протяжении всей истории человечества остаются одной из главных угроз здоровью и жизни. Десятилетиями антибиотики были эффективным средством в борьбе с бактериальными инфекциями, сделав многие из них излечимыми, однако в последние годы эффективность антибиотикотерапии стала снижаться в связи с развитием устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Согласно данным, опубликованным в 2022 г., устойчивость патогенов к антибиотикам стала причиной 1,27 млн смертей в 2019 г. Эксперты Организации Объединённых Наций (ООН) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предупреждают, что при отсутствии эффективных мер противодействия к 2025 г. значительная часть антимикробных препаратов может потерять свою эффективность, а к 2050 г. антибиотикорезистентность может привести к ежегодной гибели 10 млн человек.

Антибиотикорезистентность (АР) бактериальных патогенов при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) представляет собой серьёзную картину, которая заключается в безрецептурной продаже и бесконтрольном использовании антибиотиков людьми и на

животных. Учёные прогнозируют новую эру в жизни человека, в деятельности медицины - пост-антибиотическую эру, в которой любая инфекция вновь будет смертельной.

В процессе эволюции микроорганизмы прошли фактор естественного отбора, включающий появление у них некоторых механизмов, позволяющих избежать летальных воздействий антимикробных веществ. Большинство антимикробных веществ продуцируется самими же микроорганизмами, такими как сапрофитные бактерии и грибы, другие антибиотики являются модифицированными полусинтетическими, третьи являются полностью синтетическими, такие как фторхинолоны и сульфаниламиды [1].

На пути эволюционного отбора микроорганизмы развивали защитные механизмы против антибиотиков, такие как модификация мишени действия антибиотика, ингибирование проникновения, активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс), формирование метаболических шунтов, выработка разрушающих противомикробные препараты ферментов. Функциональный метагеномный анализ почвенных микробов выявил большое разнообразие генетических детерминант, связанных с устойчивостью к антибиотикам, одной из которых являлась выработка ферментов (β -лактамаз).

β -лактамазы являются примером естественной устойчивости подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов (за исключением микроорганизмов рода *Streptococcus*) к β -лактамам антибиотикам [2]. В последние два десятилетия количество инфекций, вызванных резистентными бактериями возросло именно из-за продукции β -лактамаз (например, ферментов β -лактамаз широкого спектра ESBLs, карбапенемаз, металло- β -лактамаз), что привело к появлению устойчивости к цефалоспорином III-IV поколения и карбапенемам [3].

Описаны различные механизмы устойчивости, векторы и гены, отвечающие за передачу резистентности, идентифицируются и характеризуются учёными постоянно. Бактерии могут проявлять два механизма устойчивости: природную и приобретённую.

С клинической точки зрения, по уровню антимикробной активности, микроорганизм является чувствительным при высокой степени «терапевтического успеха» – ответа на проводимое лечение. Резистентный микроорганизм будет ассоциирован с низкой степенью «терапевтического успеха» [5]. Эти понятия учитывают фармакодинамику и фармакокинетику антибактериальных препаратов при установлении концентраций, требуемых для эрадикации микроорганизмов. Стоит отметить, что современные (с 01.01.2020 г.) критерии EUCAST представили пограничные значения для нескольких антимикробных препаратов, в соответствии с которыми микроорганизмы «дикого типа» (не имеющие фенотипически выявляемых приобретённых механизмов резистентности к препарату) оцениваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» вместо «чувствительные при стандартном режиме дозирования». Данная категоризация является клинически важной при решении вопроса о проводимой антибиотикотерапии, принимает во внимание низкий уровень устойчивости, который может быть первым шагом в приобретении клинически значимой устойчивости и лежит в основе изменчивости уровней МПК, наблюдаемых в настоящее время у некоторых бактерий [6].

Нерациональная антибиотикотерапия — это не только «лишние», ненужные антибиотики. Это еще и неверный выбор препарата, дозы и/или продолжительности лечения. Польза такого «лечения» сомнительна, вред — очевиден. Неверно выбранный

препарат не обеспечит эрадикации возбудителя и/или создаст для пациента повышенный риск побочных эффектов. Субингибирующие концентрации антибиотиков не окажут терапевтического действия, но будут способствовать мутагенезу, горизонтальному переносу генов и изменениям в экспрессии генов [4].

В свою очередь, индуцированная антибиотиками экспрессия генов может оказывать влияние на вирулентность инфекционного агента, в то время как повышенный мутагенез и горизонтальный перенос генов обеспечивают появление антибиотикорезистентных штаммов [4].

Таким образом, заниженная дозировка антибактериальных препаратов, равно как и несоблюдение пациентами схемы приема, создают необходимые условия для появления в циркуляции суперпатогенов — высоковирулентных и мультирезистентных.

АР значительно усложняет лечение и приводит к увеличению заболеваемости, смертности и затрат на здравоохранение.

ИНДП, включая пневмонию, бронхит и обострения хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Основными бактериальными возбудителями ИНДП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и другие грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Основные возбудители и их резистентность

1. Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является одной из ведущих причин бактериальных ИНДП. Резистентность пневмококков к пенициллину и другим бета-лактамам широко распространена и варьируется в зависимости от региона. В последние годы наблюдается рост резистентности к макролидам и тетрациклинам. Одной из основных стратегий борьбы с пневмококковой инфекцией является вакцинация, которая, хотя и снижает частоту инфекций, не полностью решает проблему АР.

2. Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae, особенно штаммы, не образующие капсулы (некапсулированные), часто вызывают ИНДП. Резистентность к ампициллину и амоксициллину обусловлена продукцией бета-лактамаз. Устойчивость к макролидам и ко-тримоксазолу также встречается, хотя и реже.

3. Staphylococcus aureus

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) является значительной проблемой, особенно в стационарных условиях. MRSA характеризуется множественной резистентностью к антибиотикам, включая бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. Лечение MRSA-инфекций требует использования ванкомицина, линезолида или других новых антибиотиков.

4. Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis часто вызывает обострения ХОБЛ и другие ИНДП. Большинство клинически значимых штаммов *M. catarrhalis* продуцируют бета-лактамазы, что делает их устойчивыми к пенициллину и ампициллину. Однако *M. catarrhalis* обычно остается чувствительной к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам.

Механизмы антибиотикорезистентности

Резистентность микроорганизмов может быть природной, характеризующейся отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или АР у бактериальных патогенов может возникать через различные механизмы, включая: ферментативной инактивации и приобретённой, возникшей после проведения антибиотикотерапии.

Развитие приобретённой резистентности объясняют два процесса: мутация [11] и горизонтальный перенос генов [12].

Мутации, которые приводят к невосприимчивости, случаются обычно в трёх типах генах:

- 1) кодирующих мишень антибиотика;
- 2) кодирующих транспорт антибиотика;
- 3) кодирующих регуляцию экспрессии переносчиков или разрушающих ферментов.

Хотя мутации в этих генах способствуют приобретению устойчивости к антибиотикам, сами по себе они не являются генами резистентности (хотя некоторые белки, такие как множественный белок устойчивости к антибиотикам *MarA*, описаны как таковые).

Инактивация гена, кодирующего переносчик антибиотика или его мишени, делает это средство неэффективным, но это не позволяет квалифицировать этот ген как ген устойчивости. Точно так же мутация в регуляторном гене, таком как *MarA*, может увеличить экспрессию генов эффлюксного насоса [13], но именно они сами по себе являются истинными генами устойчивости.

Классификация этих элементов как генов резистентности может привести к некорректной оценке риска распространения антибиотикорезистентности, основанной на секвенировании опосредованном метагеномном анализе.

При горизонтальном переносе соответствующие гены должны перейти от комменсальных бактерий или бактерий окружающей среды, так как они отсутствовали до применения человеком антибиотиков. Существует доказательство того, что именно бактерии окружающей среды являются источником резистентных генов.

Поскольку ряд антибиотиков синтезирован микроорганизмами окружающей среды, предполагается, что происхождение генов резистентности берёт начало от микроорганизма, синтезирующего этот антибиотик (в противном случае, при отсутствии у него генов устойчивости, продуцируемый антибиотик привел бы к гибели микроорганизма) [14]. Современные знания об антибиотикорезистентности указывают на то, что спектр микроорганизмов, несущих эти гены, значительно шире. Можно отследить происхождение всего некоторых генов устойчивости, которые приобретены человеческими патогенами. Одним из них является семейство СТХ-М β -лактамаз, которое возникло у бактерий *Kluyvera*, в то же время как этот микроорганизм не является продуцентом антибиотиков [15]. Чтобы подавить рост бактерий, антибиотик должен сначала пройти сквозь клеточную стенку, причём некоторые из них нуждаются в активации, все антибактериальные препараты должны достигнуть своей мишени в достаточной для оказания эффекта концентрации. Эти этапы лежат в основе классического механизма резистентности.

С биохимической точки зрения, они могут группироваться в механизмы, которые модифицируют мишень антибиотика или изменяют концентрацию его лиганда (самого антибиотика). Модификация мишени может быть достигнута с помощью мутации (например,

устойчивость к хинолону вызывается мутациями в топоизомеразах бактерий), замены мишени (устойчивость к β -лактамам часто связана с приобретением химерных пенициллин-связывающих белков (англ. penicillin-binding proteins PBPs)), ферментативной модификации мишени (например, устойчивость к ванкомицину развивается путём реорганизации клеточной стенки) или защиты мишени (например, белок QnrA защищает бактериальные топоизомеразы от активности хинолонов) [16].

Снижение концентрации антибиотиков может быть достигнуто путём препятствия их проникновению (например, отсутствие транспортера имипенема OprD2 обеспечивает устойчивость к этому антибиотику у *Pseudomonas aeruginosa*), или откачиванием антибиотика через эффлюксные насосы. Эти механизмы не изменяют структуру самого антибиотика. Существуют механизмы, которые вызывают изменения в структуре антибиотика, например, мутации в ферменте, которые активируют пре-антибиотик (что необходимо для изониазида при лечении *Mycobacterium tuberculosis*), или наличие антибиотик-инактивирующих ферментов [17].

Природная устойчивость бактерий. Способность бактерии противостоять действию специфического антибиотика благодаря присущим структурным или функциональным свойствам известна как природная устойчивость. Примером может послужить природная устойчивость *Pseudomonas* к действию триклозана: отсутствие сайта-мишени для биоцида широкого спектра делают его неэффективным в отношении подавления роста данной бактерии.

Некоторые антибактериальные соединения не могут проникать через наружную мембрану, что рассматривается как вариант природной устойчивости. У грамположительных бактерий ванкомицин ингибирует сшивание пептидогликанов путём воздействия на пептиды d-Alad-Ala, тогда как у грамотрицательных бактерий ванкомицин не может проходить через наружную мембрану.

С помощью геномных исследований *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. coli* идентифицированы различные гены, связанные с природной устойчивостью к различным классам антибиотиков, таким как β -лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны.

С клинической точки зрения, штаммы бактерий считаются природно-устойчивыми к антибиотику, если МПК у всех штаммов выше определённого предела. Природная резистентность существовала и до применения антибиотиков, что связано с отсутствием мишени или снижением проницаемости для рассматриваемого антибиотика. Такая устойчивость требует эволюционных отношений между бактериями и антибиотиком.

Ряд комплексных анализов, в основном *P. aeruginosa* и *E. coli*, показал, что чувствительность к антибиотикам является видовой особенностью, в появлении которой принимают участие несколько разных элементов. Последние исследования отражают, что любая мутировавшая бактерия (мутант), проявляющая пониженную чувствительность к данному антибиотику по сравнению с родительским штаммом, считается устойчивой независимо от того, какая установлена МПК. Когда мутант более чувствителен, чем его родительский штамм, считается, что инактивация белка, кодируемого мутантным геном, снижает степень природной устойчивости [21].

При исследовании природной резистентности бактерий использованы комплексные базы данных транспозонов, экспериментальная эволюция при отборе антибиотиков, методики полногеномного секвенирования. До 3% бактериального генома может отвечать за

природную устойчивость. Механизмы резистентности к антибиотикам многогранны и не являются результатом активности лишь нескольких генов, появившихся в ответ на введение антибиотиков [22].

Ненаследственная устойчивость к антибиотикам

Ненаследственная устойчивость к антибиотикам — это временная способность бактерий выживать в присутствии антибиотиков, не связанная с генетическими изменениями или передачей устойчивости через наследуемые гены. Такой тип устойчивости обычно возникает из-за фенотипической адаптации бактерий к условиям окружающей среды, что позволяет им временно выживать, несмотря на действие антибиотика.

Механизмы ненаследственной устойчивости могут включать:

Изменение метаболической активности: Бактерии могут перейти в состояние "покоя", при котором их метаболизм замедляется, и антибиотик не может эффективно на них воздействовать.

Фенотипическая пластичность: Бактерии способны изменять свою клеточную стенку или иные структуры, что затрудняет проникновение антибиотика.

Образование биопленок: Бактерии в биопленках могут стать менее восприимчивыми к антибиотикам из-за защитного барьера, который ограничивает проникновение препарата.

Эта форма устойчивости отличается от генетической устойчивости, при которой бактерии передают мутации или плазмиды с устойчивостью к потомству или другим бактериям посредством горизонтального переноса генов.

Роль, которую физиология бактерий может играть в устойчивости к антибиотикам, становится более понятной при анализе ненаследуемой устойчивости к антибиотикам (фенотипической резистентности). Среди условий, которые вызывают фенотипическую резистентность, наиболее изученными являются формирование биоплёнок и персистенция бактерий. Находясь в биоплёнках, микроорганизмы показывают низкую чувствительность к различным антибиотикам. Фенотипическая устойчивость обычно является результатом изменённого метаболизма бактерий, который влияет на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.

Понимание этих изменений необходимо для разработки новых стратегий, направленных на повышение эффективности антибиотикотерапии. Это важно в отношении бактерий «антибиотико-персистеров», то есть бактерий, которые после контакта с антибактериальными средствами сохраняют жизнеспособность части популяции и возобновляют рост при прекращении контакта с антибиотиком [26]. Эти бактерии не являются антибиотикорезистентными мутантами: если происходит повторное введение антибиотика, бактериальная популяция погибнет полностью с той же скоростью, что и раньше.

Бактерии-персистеры обладают метаболическим статусом, отличным от статуса основной части их популяции. Индукция метаболического сдвига может помочь в ликвидации таких клеток. Показано, что добавление определённых метаболитов после первоначального введения антибиотика способствует восстановлению бактериальной протонной движущей силы у бактерий-персистеров без возобновления роста, что делает их чувствительными к аминогликозидам [27].

Персистирующая *M. tuberculosis* погибает с той же скоростью, что и обычная при нарастании концентрации кислорода. Это свидетельствует о том, что антибиотики могут

генерировать низкие концентрации активных форм кислорода (АФК). Клофазидим, увеличивающий концентрации АФК даже при низкой внутриклеточной концентрации кислорода, может успешно привести к эрадикации персистеров [28].

Факторы в приобретении и передаче антибиотикорезистентности

Приобретение и передача антибиотикорезистентности происходит под влиянием множества факторов, которые можно разделить на несколько категорий. Ниже рассмотрены основные факторы способствующие развитию и распространению антибиотикорезистентности

Количество различных генов устойчивости, приобретенных патогенами человека, низко по сравнению с большой вариабельностью генов резистентности, присутствующих в естественных экосистемах. Приобретённая устойчивость может испытывать эффект «бутылочного горлышка» (англ. bottlenecks) [29]. Первое из опасений – экологическая связь: ген устойчивости может быть передан только если есть контакт между реципиентом и донором (или его ДНК). Прямой контакт не является строго необходимым, так как достаточной может являться цепь передачи событий, связывающих реципиента и донора.

Вряд ли такая цепочка передачи будет работать без положительной селекции для переносимого ген элемента, содержащего ген устойчивости. Происхождение гена *qnr A* у обитающих в воде бактерий и его расположение в плазмидах у других микроорганизмов окружающей среды предполагает, что прямая селекция событий переноса может происходить в местах обитания, загрязнённых антибиотиками, например, в рыбных фермах [30].

Второй эффект «бутылочного горлышка» является «эффектом основателя» (англ. founder effect) и заключается в следующем: в том случае, когда детерминанта устойчивости распространяется, маловероятно, что может быть приобретён другой схожий фенотип; селективное действие антибиотика в присутствии уже приобретённого гена устойчивости будет отсутствовать. Вероятно, это одна из основных причин скудной изменчивости (в сравнении с найденными в природных экосистемах) генов устойчивости, приобретенных патогенами человека.

Как только ген устойчивости приобретён, для его распространения и фиксации становятся необходимыми два условия. Во-первых, это принадлежность бактерии, несущей детерминант, к сообществу генного обмена – это повышает вероятность распространения гена. Ко второму относится биологическая цена сопротивления (англ. fitness cost) штаммов реципиента. Биологическая цена сопротивления специфична для каждого соответствующего гена [31].

Эффект «бутылочного горлышка» может влиять на возникновение и распространение мутаций, отвечающих за устойчивость к антибиотикам, основными из которых являются вероятность мутации и соответствующая биологическая цена сопротивления. Популяции бактерий обычно имеют субпопуляции с высокой частотой мутаций (гипермутаторы). Антибиотики могут временно (транзиторно) увеличивать уровень микробных мутаций. Увеличение частоты мутаций повышает вероятность того, что возникнет устойчивость. Ассоциированная биологическая цена сопротивления является более важным лимитирующим фактором с точки зрения фиксации и распространения устойчивых к антибиотикам мутантов. Сопротивление необходимо не только для определения устойчивости к антибиотикам, но и для отбора определённых специфических мутантов.

Очень низкие субингибирующие концентрации антибиотиков могут способствовать появлению антибиотико-резистентных мутантов как следствие в различии биологической цены сопротивления резистентных и чувствительных бактерий при их росте в концентрациях антибиотиков значительно ниже МПК [32].

При изучении биологической цены сопротивления важно отметить, что бактерии могут приобретать мутации, способные преодолеть эту силу. Определение способа появления этих вторичных мутаций и их эффекта на физиологию бактерий имеет важное значение для понимания эволюции антибиотикорезистентности.

Эволюция антибиотикорезистентности

Эволюция антибиотикорезистентности проходит несколько ключевых этапов:

Естественная резистентность: Некоторые бактерии изначально нечувствительны к определенным антибиотикам из-за своих природных особенностей, таких как структура клеточной стенки или механизмы метаболизма.

Мутации и генетические изменения: В процессе деления бактерии могут мутировать, что иногда приводит к развитию резистентности. Эти изменения могут затрагивать структуру мишеней антибиотиков, уменьшая их эффективность.

Горизонтальный перенос генов: Бактерии могут обмениваться генами устойчивости друг с другом через такие механизмы, как конъюгация (прямой обмен ДНК между клетками), трансдукция (передача генов через вирусы) и трансформация (захват свободной ДНК из окружающей среды).

Естественный отбор: При воздействии антибиотиков выживают только те бактерии, которые обладают устойчивостью. Они продолжают размножаться, создавая популяцию резистентных бактерий.

Фиксация резистентных штаммов: Устойчивые бактерии становятся доминирующими в популяции, особенно при частом и неправильном использовании антибиотиков. Это приводит к распространению устойчивых инфекций.

Клинические и общественные последствия: Распространение антибиотикорезистентных штаммов усложняет лечение инфекций, что увеличивает смертность, длительность госпитализаций и затраты на здравоохранение.

Факты, что гены устойчивости к антибиотикам, например, те, которые кодируют множественные антибактериальные эффлюксные насосы присутствуют в геномах всех изученных организмов, указывает на то, что они являются древними и развивались в течение миллионов лет, предшествующих началу терапевтического применения антибиотиков [33].

У антибиотикопродуцентов гены устойчивости служат для защиты микроорганизма от антимикробного соединения, которые они производят, в то время как у микроорганизмов не способных к продуцированию антибиотиков, они эволюционировали, приобретая другие функциональные роли. Такое может наблюдаться у хромосомно кодируемых β -лактамаз, для которых определена роль в переработке пептидогликана; или у антибактериальных эффлюксных насосов, которые могут участвовать в межклеточной передаче сигналов, связи растений с бактериями или защите бактерий от антимикробного иммунитета хозяина [34].

Ограниченное подмножество хромосомно закодированных генов от бактерий окружающей среды получено с помощью элементов переноса генов, при этом их перенос в новый организм-хозяин происходил без влияния регуляторных и метаболических систем первичного хозяина [35]. Единственная функция этих генов у новых организмов-хозяев –

устойчивость к антибиотикам. После того как гены приобретены, они могут далее трансформироваться под сильным антибиотико-селективным давлением.

Исследования микробов в естественной среде изменили представления об образе жизни и функциях бактерий (например, бактерии не растут изолированно, формируя отдельные колонии в живой природе). Несмотря на то, что способность выделять отдельные бактериальные колонии на агаре имела решающее значение для идентификации бактерий и изучения патогенности, этот метод фактически задержал развитие микробной экологии. Акцент исследований делается на изучении взаимодействия внутри сложных бактериальных сообществ (микробиомов) в различных средах, так как многие заболевания возникают в результате полимикробных инфекций [38].

Механизмы природной и приобретённой устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам многогранны и не являются результатом активности лишь нескольких генов, появившихся в ответ на введение антибиотиков.

Мультифакториальное и многоуровневое изучение антибиотикорезистентности как важнейшего примера бактериальной эволюции позволит расширить представления о физиологии бактерий, их взаимодействии с организмом и не позволит нашим потомкам вернуться в доантибиотиковую эру.

Мутации в целевых местах действия антибиотиков, что приводит к снижению аффинитета антибиотика к клеточной мишени.

Активный выкачивание антибиотиков из бактериальной клетки с помощью эффлюксных насосов.

Деструкция или модификация антибиотиков посредством ферментов, таких как бета-лактамазы, которые разрушают бета-лактамное кольцо антибиотиков.

Изменение проницаемости клеточной мембраны, что препятствует проникновению антибиотиков в клетку.

Стратегии борьбы с АР

Борьба с АР включает несколько направлений:

Рациональное использование антибиотиков: Применение антибиотиков должно быть основано на результатах микробиологических исследований и чувствительности возбудителя к препаратам.

Разработка новых антибиотиков: Необходимы новые антибиотики с новыми механизмами действия для преодоления резистентных штаммов.

Вакцинация: Вакцинация против основных бактериальных патогенов, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, может снизить частоту ИНДП и замедлить развитие АР.

Заключение

Устойчивость к антибактериальным препаратам является глобальной экологической катастрофой и одним из немногих примеров эволюции, видимых в реальном времени, что делает её доступной для экспериментального изучения. Учитывая, что гены устойчивости к антибиотикам возникли в микроорганизмах окружающей среды, необходим тщательный анализ их клинических и неклинических (экологических) мест обитания для понимания и прогнозирования процессов эволюции и распространения антибиотикорезистентности.

АР бактериальных патогенов при ИНДП представляет серьезную угрозу для общественного здоровья. Необходимы комплексные меры для борьбы с этой проблемой, включающие рациональное использование антибиотиков, разработку новых препаратов, вакцинацию и образовательные программы.

Наряду с рациональным использованием антибактериальных препаратов необходимо продолжать поиск новых противомикробных соединений и их бактериальных мишеней путём комплексных геномных исследований. Учитывая растущие знания об экологических резервуарах резистентности, особое внимание стоит уделять поиску генетических детерминант, связанных с устойчивостью к антибиотикам среди почвенных микробов. Необходимо уделять больше внимания рациональной антибиотикотерапии, включая диагностику возбудителя и выбор препаратов на основании тестов чувствительности. Это поможет снизить риск развития резистентности и повысить эффективность лечения инфекций дыхательных путей.

Одним из векторов в изучении эволюции антибиотикорезистентности должен стать анализ не изолированных бактериальных штаммов, бактериальных сообществ, формирующих биоплёнки, поскольку, находясь в биоплёнках микроорганизмы проявляют низкую чувствительность к различным антибиотикам за счёт механизмов фенотипической устойчивости.

Финансирование: Данная работа выполнена в рамках реализации научно-технической программы Министерства науки и высшего образования РК «Совершенствование мер обеспечения биологической безопасности в Казахстане: противодействие опасным и особо опасным инфекциям» (ИРН BR218004/0223).

Благодарности: В этом разделе вы можете отметить любую оказанную поддержку. Это может включать административную и техническую поддержку или предоставление материалов для экспериментов.

Конфликт интересов: Автор не имеет конфликт интересов.

Литература

1. Lynch J.P. 3rd, Clark N.M., Zhanel G.G. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). Expert Opin. Pharmacother. 2013;14(2):199–210.
2. Andersson D.I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. Nat. Rev. Microbiol. 2014;12(7):465–78.
3. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 2015;13(1):42–51.
4. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. Gut Microbes. 2014;5(1):3–4. doi: 10.4161/gmic.
5. Morrissey I., Oggioni M.R., Knight D., Curiao T., Coque T., Kalkanci A., Martinez J.L. Evaluation of Epidemiological Cut-Off Values Indicates that Biocide Resistant Subpopulations Are Uncommon in Natural Isolates of Clinically-Relevant Microorganisms. (2014). Public Library of Science ONE 9(1): e86669.
6. Logre E., Denamur E., Mammeri H. Contribution to Carbapenem Resistance and Fitness Cost of DcuS/DcuR, RcsC/RcsB, and YehU/YehT Two-Component Systems in CTX-M-15-Producing Escherichia coli. Microb. Drug Resist. 2019 Oct 9. doi: 10.1089/mdr.2019.0027
7. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Drug Discovery Today: Technologies. 2014;1: 33-9.

8. Boto L., Martinez J.L. Ecological and temporal constraints in the evolution of bacterial genomes. *Genes*. 2011;2:804–28.
9. Hiltunen T., Virta M., Laine A.L. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017 Jan 19;372(1712). pii: 20160039. Review. PubMed. PMID: 27920384; PubMed Central PMCID: PMC5182435.
10. Vinogradova K.A., Bulgakova V.G., Pauline A.N., Kozhevnikov P.A. The resistance of microorganisms to antibiotics: resistoma, its volume, diversity and development. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2013; 58 (5-6): 38-48. (in Russian)
11. Canton R., Gonzalez-Alba J.M., Galan J.C. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiology*. 2012;3:110.
12. Zemlyanko O.M., Rogozha T.M., Zhuravleva G.A. Mechanisms of multiple resistance of bacteria to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika*. 2018 (3): 4-10. (in Russian)
13. Dubiley S.A., Ignatov A.N., Shemyakin I.G. Molecular genetic methods for the identification of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2005 (1): 3-4. (in Russian)
14. Olicares J., Bernardini A., Garcia-Leon G., Corona F., Sanchez M.B., Martinez J.L. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2013 Apr 30;4:103.
15. Hernando-Amado S., Sanz-Garcia F., Martinez J.L. Antibiotic Resistance Evolution Is Contingent on the Quorum-Sensing Response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular biology and evolution*. 2019 Oct 1;36(10):2238-51. doi: 10.1093/molbev/msz144. PubMed PMID:31228244.
16. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004;305(5690):1622–5.
17. Allison K.R., Brynildsen M.P., Collins J.J. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. *Nature*. 2011;473(7346):216–20.
18. Grant S.S., Kaufmann B.B., Chand N.S., Haseley N., Hung D.T. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(30):12147–52.
19. Martinez J.L. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2011;2:265.
20. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dolz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental microbiology*. 2013;15(7):1917–42.
21. Olivares J., Alvarez-Ortega C., Linares J.F., Rojo F., Kohler T., Martinez J.L. Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environmental microbiology*. 2012;14(8):1968–81.
22. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *Public Library of Sciences*. 2011;7(7):e1002158.
23. Martinez J.L. Natural antibiotic resistance and contamination by antibiotic resistance determinants: the two ages in the evolution of resistance to antimicrobials. *Frontiers in microbiology*. 2012;3:1
24. Martinez J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proceedings. Biological sciences*. 2009;276(1667):2521–30.
25. Martinez J.L., Sanchez M.B., Martinez-Solano L., Hernandez A., Garmendia L., Fajardo A. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. *Federation of European Microbiological Societies*. 2009;33(2):430–49.
26. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015. 56:20-51.
27. Baltz R.H. Marcel Faber Roundtable: is our antibiotic pipeline unproductive because of starvation, constipation or lack of inspiration? *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 33:507-13.

28. Projan S. J. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr. Opin. Microbiol.* 2013. 6:427-30.
29. Martinez J.L. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology.* 2011;2:265.
30. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dolz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental microbiology.* 2013;15(7):1917–42
31. Olivares J., Alvarez-Ortega C., Linares J.F., Rojo F., Kohler T., Martinez J.L. Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environmental microbiology.* 2012;14(8):1968–81.
32. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *Public Library of Sciences.* 2011;7(7):e1002158.
33. Martinez J.L. Natural antibiotic resistance and contamination by antibiotic resistance determinants: the two ages in the evolution of resistance to antimicrobials. *Frontiers in microbiology.* 2012;3:1
34. Martinez J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proceedings. Biological sciences.* 2009;276(1667):2521–30.
35. Martinez J.L., Sanchez M.B., Martinez-Solano L., Hernandez A., Garmendia L., Fajardo A. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. *Federation of European Microbiological Societies.* 2009;33(2):430–49.
36. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant betalactamases. *New York Academy of Sciences* 2013;1277:84–90.
37. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015. 56:20-51.

References

1. Lynch J.P. 3rd, Clark N.M., Zhanel G.G. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14(2):199–210.
2. Andersson D.I., Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014;12(7):465–78.
3. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015;13(1):42–51.
4. Viswanathan VK. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes.* 2014;5(1):3–4. doi: 10.4161/gmic.
5. Morrissey I., Oggioni M.R., Knight D., Curiao T., Coque T., Kalkanci A., Martinez J.L. Evaluation of Epidemiological Cut-Off Values Indicates that Biocide Resistant Subpopulations Are Uncommon in Natural Isolates of Clinically-Relevant Microorganisms. (2014). *Public Library of Science ONE* 9(1): e86669.
6. Logre E., Denamur E., Mammeri H. Contribution to Carbapenem Resistance and Fitness Cost of DcuS/DcuR, RcsC/RcsB, and YehU/YehT Two-Component Systems in CTX-M-15-Producing *Escherichia coli*. *Microb. Drug Resist.* 2019 Oct 9. doi: 10.1089/mdr.2019.0027
7. Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies.* 2014;1: 33-9.

8. Boto L., Martinez J.L. Ecological and temporal constraints in the evolution of bacterial genomes *Genes*. 2011;2:804–28.
9. Hiltunen T., Virta M., Laine A.L. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017 Jan 19;372(1712). pii: 20160039. Review. PubMed. PMID: 27920384; PubMed Central PMCID: PMC5182435.
10. Vinogradova K.A., Bulgakova V.G., Pauline A.N., Kozhevnikov P.A. The resistance of microorganisms to antibiotics: resistome, its volume, diversity and development. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2013; 58 (5-6): 38-48. (in Russian)
11. Canton R., Gonzalez-Alba J.M., Galan J.C. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Frontiers in Microbiology*. 2012;3:110.
12. Zemlyanko O.M., Rogozha T.M., Zhuravleva G.A. Mechanisms of multiple resistance of bacteria to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika*. 2018 (3): 4-10. (in Russian)
13. Dubiley S.A., Ignatov A.N., Shemyakin I.G. Molecular genetic methods for the identification of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2005 (1): 3-4. (in Russian)
14. Olicares J., Bernardini A., Garcia-Leon G., Corona F., Sanchez M.B., Martinez J.L. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2013 Apr 30;4:103.
15. Hernando-Amado S., Sanz-Garcia F., Martinez J.L. Antibiotic Resistance Evolution Is Contingent on the Quorum-Sensing Response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular biology and evolution*. 2019 Oct 1;36(10):2238-51. doi: 10.1093/molbev/msz144. PubMed PMID:31228244.
16. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science*. 2004;305(5690):1622–5.
17. Allison K.R., Brynildsen M.P., Collins J.J. Metabolite-enabled eradication of bacterial persisters by aminoglycosides. *Nature*. 2011;473(7346):216–20.
18. Grant S.S., Kaufmann B.B., Chand N.S., Haseley N., Hung D.T. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(30):12147–52.
19. Martinez J.L. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2011;2:265.
20. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dolz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental microbiology*. 2013;15(7):1917–42.
21. Olivares J., Alvarez-Ortega C., Linares J.F., Rojo F., Kohler T., Martinez J.L. Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environmental microbiology*. 2012;14(8):1968–81.
22. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *Public Library of Sciences*. 2011;7(7):e1002158.
23. Martinez J.L. Natural antibiotic resistance and contamination by antibiotic resistance determinants: the two ages in the evolution of resistance to antimicrobials. *Frontiers in microbiology*. 2012;3:1
24. Martinez J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proceedings. Biological sciences*. 2009;276(1667):2521–30.

25. Martinez J.L., Sanchez M.B., Martinez-Solano L., Hernandez A., Garmendia L., Fajardo A. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. Federation of European Microbiological Societies. 2009;33(2):430–49.
26. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2015. 56:20-51.
27. Baltz R.H. Marcel Faber Roundtable: is our antibiotic pipeline unproductive because of starvation, constipation or lack of inspiration? J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2016; 33:507-13.
28. Projan S. J. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery? Curr. Opin. Microbiol. 2013. 6:427-30.
29. Martinez J.L. Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. Frontiers in microbiology. 2011;2:265.
30. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dolz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. Environmental microbiology. 2013;15(7):1917–42
31. Olivares J., Alvarez-Ortega C., Linares J.F., Rojo F., Kohler T., Martinez J.L. Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. Environmental microbiology. 2012;14(8):1968–81.
32. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilback C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. Public Library of Sciences. 2011;7(7):e1002158.
33. Martinez J.L. Natural antibiotic resistance and contamination by antibiotic resistance determinants: the two ages in the evolution of resistance to antimicrobials. Frontiers in microbiology. 2012;3:1
34. Martinez J.L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. Proceedings. Biological sciences. 2009;276(1667):2521–30.
35. Martinez J.L., Sanchez M.B., Martinez-Solano L., Hernandez A., Garmendia L., Fajardo A. Functional role of bacterial multidrug efflux pumps in microbial natural ecosystems. Federation of European Microbiological Societies. 2009;33(2):430–49.
36. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant betalactamases. New York Academy of Sciences 2013;1277:84–90.
37. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J. Antimicrob. Chemother. 2015. 56:20-51.

АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТӨЗІМДІ БАКТЕРИЯЛЫҚ ПАТОГЕНДЕРДІҢ ТӨМЕНГІ ТЫНЫС ЖОЛДАРЫНЫҢ ИНФЕКЦИЯЛАРЫ КЕЗІНДЕГІ РЕЗИСТЕНТТІЛІГІ

А.Н. Жумакаева 

«Биомедпрепарат» ғылыми-аналитикалық орталығы» ЖШС, Степногор қ., Қазақстан
zhumakayeva@mail.ru

Аннотация. Мына мақалада микроорганизмдердің антибиотиктерге төзімділік мәселесіне арналған ғылыми мақалалардың шолуы ұсынылған. Антибиотикорезистенттілік туралы қазіргі заманғы түсініктер, микроорганизмдерді антибиотиктердің әсеріне сезімтал

және төзімді деп бөлу мәселелері жинақталған, минималды ингибирлеуші концентрацияның заманауи тұрғыдан түсінігі ашылған. Антибиотикорезистенттіліктің негізгі даму механизмдері, төзімділік, төзімділікті беруге жауапты векторлар мен гендер сипатталған. Микроорганизмдердің бактерияға қарсы құралдарға төзімділігі туа біткен және жүре пайда болған болуы мүмкін. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* сияқты бактерия қоздырғыштары және басқа да грамоң және грамтеріс бактериялар сипатталған. Метаболикалық белсенділіктің өзгеруі, фенотиптік икемділік, пленкалардың түзілуі сияқты тұқым қуаламайтын төзімділік механизмдері көрсетілген. Антибиотикорезистенттіліктің эволюциясы бірнеше негізгі кезеңнен өтетіні баяндалған. Антибиотикорезистенттіліктің эволюциясын зерттеудегі бір бағыт биопленкалар түзетін бактериялық қауымдастықтарды, оқшауланған бактериялық штаммдарды емес, зерттеу болуы тиіс, себебі биопленкаларда микроорганизмдер фенотиптік төзімділік механизмдерінің есебінен әртүрлі антибиотиктерге төмен сезімталдық танытады.

АР-мен күресу әдістері бірнеше бағыттарды қамтиды: антибиотиктерді ұтымды пайдалану, жаңа антибиотиктерді әзірлеу, вакцинация.

Түйін сөздер: антибиотиктерге төзімділік; негізгі қоздырғыштар; әсер ету механизмдері; тұқым қуалайтын төзімділік; эволюция; қарсылыққа ие болу; шолу.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIAL PATHOGENS IN LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

A.N. Jumakayeva 

LLP «Scientific and Analytical Center «Biomedpreparat», Stepnogorsk city, Kazakhstan
zhumakayeva@mail.ru

Abstract. This article provides an overview of scientific studies on the problem of microbial resistance to antibiotics. It summarizes current concepts of antibiotic resistance, the division of microorganisms into sensitive and resistant to antibiotics, and explains the concept of minimal inhibitory concentration from a modern perspective. The main mechanisms of the development of antibiotic resistance, vectors, and genes responsible for the transmission of resistance are revealed. Microorganism resistance to antibacterial agents can be innate or acquired. The bacterial pathogens of respiratory infections, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, and other gram-positive and gram-negative bacteria, are described. Non-hereditary resistance mechanisms are shown, including changes in metabolic activity, phenotypic plasticity, and biofilm formation. The factors involved in the acquisition and transmission of antibiotic resistance, as well as the evolution of antibiotic resistance, which goes through several key stages, are discussed. One of the vectors in studying the evolution of antibiotic resistance should be the analysis of bacterial communities forming biofilms rather than isolated bacterial strains, as microorganisms in biofilms exhibit low sensitivity to various antibiotics due to phenotypic resistance mechanisms.

The methods of combating antibiotic resistance include several approaches: rational use of antibiotics, development of new antibiotics, and vaccination.

Keywords: antibiotic resistance; main pathogens; mechanisms of action; non-hereditary resistance; evolution; acquisition of resistance; review.