



МРНТИ 34.27.29

<https://doi.org//10.32523/2616-7034-2024-148-3-58-80>

Обзорная статья

Проблема антибиотикорезистентных штаммов и её решение

С.С. Ануарбекова*^{ORCID}, И.К.Тыныбаева^{ORCID}

Биомедпрепарат, Степногорск, Казахстан

*Автор для корреспонденции: sanuarbekova@rambler.ru

Аннотация. Антибиотикорезистентность – это глобальная проблема здравоохранения всего мира, является разновидностью антимикробной резистентности. Для её решения требуются согласованные усилия в масштабах мирового сотрудничества. Основными антибиотикоустойчивыми микроорганизмами являются *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus spp.* Во многих странах действуют программы, направленные на предупреждение развития антибиотикорезистентности, а также на стимулирование разработки новых лекарственных препаратов с противомикробной активностью. Много научных работ посвящены этой теме. Всё более необходимым становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учётом спектра их действия и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей. Целью настоящего исследования являлось изучение мероприятий, направленных на борьбу с растущей антибиотикорезистентностью в мире. Показаны основные причины развития данной проблемы, механизмы антибиотикорезистентности и передачи резистентности. Механизм в основном связан с эволюцией микроорганизмов фенотипического и генетического характера. Проведён анализ антибиотико-резистентных штаммов, дана их характеристика, отражены методы исследования устойчивости к антибактериальным препаратам. Описаны диффузный метод и метод разведения оценки чувствительности. Проблема устойчивости к антибиотикам подтверждена многими исследованиями в различных отделениях, особенно хирургического профиля и в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В Казахстане преобладающими антибиотико-резистентными возбудителями считаются *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp.*, стрептококки, стафилококки и энтеробактерии. Основными мерами по предупреждению этой проблемы является контроль над применением антибиотиков, разработка новых препаратов, а именно антибиотиков и бактериальных лизатов на основе данных микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, штаммы, микроорганизмы, антибиотики, спектр действия.

Поступила: 10.05.2024; Одобрена: 25.06.2024; Доступна онлайн: 27.09.2024

Введение

Проблема антибиотикорезистентности имеет мировое значение, так как во всех странах существует такая проблема, масштабы которой угрожающие. Это подтверждается нами на основе изучения научных, прикладных и аналитических работ врачей, микробиологов, учёных из разных стран и сведений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Проблема в одинаковой степени касается как высокоразвитых и индустриальных, так и развивающихся стран, не зависит от уровня благосостояния и экономического развития страны. Возможность приобрести антибиотики у людей в экономически развитых странах и, наоборот, отсутствие денег или недостаточная продолжительность курса лечения у бедных – это одинаковая угроза для человечества в целом [1].

Антибиотикорезистентность – это устойчивость бактерий к антибактериальным препаратам, это разновидность антимикробной резистентности – устойчивости возбудителей заболеваний (бактерий, грибов, паразитов) к современным антимикробным препаратам [1]. Первые известия об устойчивости появились в 1940 году к пенициллину, с годами данное явление увеличивается в мире. И идёт тенденция, что смертность от инфекционных заболеваний будет увеличиваться [2, 3].

В обзоре Giuseppe Mancuso соавторами [4] прокомментирован прогноз ВОЗ, что к 2050 году число погибших от неэффективности антибактериальной терапии увеличится до 10 миллионов. В работе отечественных исследователей [5] также отражено состояние проблемы в мире, подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности.

Повышение антибиотикорезистентности микроорганизмов является одной из актуальных и нерешенных проблем борьбы с патогенными микроорганизмами. Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам впервые был обнаружен в медицине, затем в ветеринарии, а затем это явление было установлено и для других антимикробных веществ [6]. Резистентность микроорганизмов развивается к антибактериальным препаратам как широкого, так и узкого спектра действия.

В связи с актуальностью данного направления, целью нашей статьи является изучение антибиотикорезистентных штаммов, механизмов и причин развития устойчивости культур микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Методы исследования

При подготовке материалов для обзора были использованы доступные поисковые системы: PubMed, Google Scholar, <https://www.researchgate.net>, <https://cyberleninka.ru>, elibrary.ru. С их помощью была получена информация международных организаций, Республики Казахстан, дальнего и ближнего зарубежья, научные статьи. Ключевыми словами для поиска информации были: антибиотикорезистентность, штаммы, микроорганизмы, антибиотики, спектр действия, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* и другие бактерии. Основная масса информации получена на русском и английском языках. Глубина исследования составляет последние

10 лет. Критерии включения: в основном включались статьи с 2015 по 2024 годы и работы, где исследования проводились на людях. Критерии исключения: не брались данные по животным.

Гены антибиотикорезистентности и механизмы развития устойчивости к анти-микробным препаратам

Устойчивость к противомикробным препаратам развивается за счёт эволюции бактерий. Это явление в процессе жизнедеятельности микроорганизма естественное, однако ряд причин способствует усилению данного явления. Свойство устойчивости к противомикробным препаратам развивается у микробов, а не у людей и животных.

Связано это с неадекватным применением антибактериальных препаратов; попаданием антимикробных препаратов в организм человека с пищевыми продуктами, которые применяются для лечения и профилактики болезней животных, стимулирования их роста, также для подавления условно-патогенной микрофлоры в продуктах питания при производстве, особенно молочно-кислой продукции; применение в косметологии.

Неадекватное применение антибактериальных препаратов основано на частом и бесконтрольном применении антибиотиков; необоснованном назначении сильных препаратов; необоснованном назначении для лечения вирусных инфекций и легких бактериальных инфекций; применение антибиотиков широкого спектра в ситуациях, когда более эффективно использовать с узким спектром действия; назначение препаратов без учета спектра возбудителей и их чувствительности; не правильная дозировка; свободная безрецептурная продажа в аптечной сети. Одним из причин является самолечение больных на основе предыдущих опытов, интернет-ресурсов и рекомендации аптекарей [6].

В то же время больничная среда традиционно рассматривается как источник антибиотикорезистентных микроорганизмов, поэтому инфекционные поражения, полученные в стенах лечебного учреждения, имеют другое название – госпитальные или нозокомиальные инфекции.

Устойчивость к антибиотикам приводит к тому, что труднее лечить больного, удлиняется количество больничных дней, требуются более высокие дозы антибиотиков и более токсичные, всё это приводит к экономическим затратам. Одним из основных последствий является развитие различных осложнений от такой реактивной терапии или её отсутствия и возможен смертельный исход.

Проблема антибиотикорезистентных штаммов усугубляется тем, что количество продукции новых препаратов уменьшилось. Монорезистентные организмы становятся полирезистентными, а затем и панрезистентными [7, 8].

Внешние факторы также являются причинами развития данной проблемы. Миграция людей, птиц и животных способствует переносу бактерий из одной местности в другую. Торговля в больших размерах пищевыми продуктами также способствует распространению антибиотикорезистентных микробов из страны в страну и по всему миру. Промышленные отходы, отходы фармацевтических заводов, больничные отходы,

фермы и сельское хозяйство также являются возможными источниками или факторами развития устойчивости к антибиотикам.

Итак, антимикробная устойчивость является серьезной угрозой здоровью общества.

Разные бактерии обладают разными механизмами устойчивости к одинаковым противомикробным агентам.

Устойчивость к антибактериальным препаратам развивается на основе нескольких механизмов [9, 10]: природная и приобретенная резистентность [9]; биоплёночная устойчивость у штаммов, способных к биоплёнокообразованию [8, 9, 11]; наличие бактерий-персистеров [9]; наличие у микроорганизмов фермента резистентности β -лактамазы [4, 12].

Думаем, что большую проблему представляют биоплёночные бактерии, так как мало того, что они устойчивы к ряду препаратов, так ещё и имеют такой защитный слой, как биоплёнка, который тяжело поддаётся дезинфекции. Биопленки представляют собой многоклеточные ассоциации микроорганизмов, защищенные внеклеточным матриксом, способствующие их росту и размножению.

В биоплёнках такие же генетические механизмы передачи устойчивости [13].

Основными механизмами проявления или усиления резистентности к антибиотикам у микроорганизмов являются следующие [14]:

Ферментативное расщепление или инактивация заключается в расщеплении антибиотика еще до его проникновения в цитоплазму клетки с помощью специфических ферментов.

Механизм уменьшения проницаемости стенки микроорганизмов для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки (эффлюкс) быстрее, чем антибиотик поразит свои мишени.

Модификация или повреждение клеточных мишеней антибиотиков.

Ауксотрофия – формирование метаболического шунта.

Механизм продукции микроорганизмами альтернативных мишеней, которые связывают антибиотики и лишают его возможности поразить настоящие мишени. Обычно в качестве таких мишеней выступают ферменты.

Самым распространённым механизмом антибиотикорезистентности – около 80% случаев – является ферментативное расщепление антибиотика [14].

Ферменты, разрушающие бета-лактамы антибиотики, получили название бета-лактамаз. Некоторые микроорганизмы выделяют бета-лактамазы во внеклеточное пространство, другие – только в пространство между клеточной стенкой и внутр-речной мембраной. β -лактамазы продуцируют как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе и анаэробные [15]. Эти ферменты разрушают связи в антибиотиках.

Распространение антибиотикорезистентных генов между бактериями происходит благодаря активности мобильных генетических элементов (плазмид, бактериофагов, транспозонов) [16].

Основными генетическими путями передачи генов являются такие процессы, как конъюгация, трансформация и трансдукция, которые составляют процесс горизонтального переноса генов [8, 13, 17, 18].

Конъюгация плазмидами, трансдукция бактериофагами и естественная трансформация внеклеточной ДНК позволяют генетическому материалу перемещаться между штаммами и видами [19].

Перенос генов может быть как между близкими организмами, так и удалёнными. Распространение генов свидетельствует о том, что они функционируют в различных средах и экосистемах, в том числе в больничных условиях, на хозяине-человеке, обществе и в природных экосистемах.

Конъюгация – это перенос ДНК посредством контакта клетки с клеткой через пили или адгезины на клеточной поверхности. Данный конъюгативный механизм кодируется генами автономно реплицирующихся плазмид или интегративными конъюгативными элементами хромосомы.

Механизм конъюгации присущ при устойчивости к β -лактамным антибиотикам и карбепенемам. Гены распространяются за счёт меж- и внутривидовой конъюгации у энтеробактерий, псевдомонад, ацинетобактер, золотистого стафилококка.

Конъюгация является частым механизмом возникновения антибиотикорезистентных штаммов в больницах. За счёт этого механизма развивается устойчивость повсеместно в отношении часто применяемых и более эффективных антибактериальных препаратов. Более того, несколько генов часто локализуются в одной и той же плазмиде, что позволяет относительно легко распространять множественную лекарственную устойчивость [20].

В работе Xiaolong Wang с соавторами [21] целью исследования было выяснить, происходит ли и как происходит передача генов антибиотикорезистентности между плазмидами клинических патогенов. С этой целью из общедоступных баз данных было собрано 2420 клинически значимых и 882 экологически значимых конъюгативных плазмид с полными последовательностями. Было обнаружено, что 3035 антибиотикорезистентности передаются через 606 плазмид, содержащихся в *K. pneumoniae*, тем самым увеличивая устойчивость *K. pneumoniae* к клиническим антибиотикам, включая аминогликозиды, цефалоспорины третьего поколения и карбапенемы. По сравнению с *K. pneumoniae*, другие ESKAPE – возбудители, например, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* также участвуют в межплазмидном переносе, но с относительно меньшей частотой (2,2%, 1,6% и 1,1%, соответственно). Также установлено, что эти штаммы могут обмениваться резистентностью с плазмидами, полученными из окружающей среды. При этом 59,5% антибиотикорезистентные гены, полученные из плазмид окружающей среды, могут быть захвачены *K. pneumoniae*. *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.* Также обмениваются генами с плазмидами, полученными из окружающей среды, но с относительно более низкой частотой передачи.

Как только плазида, полученная из окружающей среды, будет захвачена клиническим патогеном, она обеспечит быстрый перенос генов между плазмидами.

Таким образом, межплазмидный обмен генов через экологические и клинические границы может расширить спектр устойчивости патогенов.

В данной статье [22] изучались механизмы *in vitro*, лежащие в основе опосредованного конъюгацией переноса генов от *A. baumannii* с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-AB) и *A. baumannii*, продуцирующих металло-бета-лактамазу-1 из Нью-Дели (NDM-AB), к двум изолятам из окружающей среды *Acinetobacter spp.* (штаммы-реципиенты).

Эксперименты по конъюгации показали, что устойчивость к тикарциллину и канамицину может передаваться от четырех доноров к двум устойчивым к азиду натрия *A. baumannii*. Исследования проводились с использованием ПЦР. Результаты показали, что донорские штаммы *A. baumannii* 364, 352 и 405 могут передавать различные гены ($bla_{\text{OXA-23}}$ и $bla_{\text{PER-1}}$, aphA6 и $bla_{\text{PER-1}}$) реципиентам. Обнаружен перенос плазмиды размером 220 т.п.н. от донора к реципиенту. Плазида GR6, содержащая ген устойчивости к канамицину (aphA6), была успешно перенесена из донорского штамма 140 в оба штамма-реципиента. Однако гены $bla_{\text{NDM-1}}$ и tet (B) были обнаружены не во всех трансконъюгантах.

Таким образом, конъюгация может быть ответственна за появление новых типов штаммов, устойчивых к антибиотикам.

Целью следующей работы [23] было оценить распространенность встречаемости генов $bla_{\text{CTX-M}}$, bla_{SHV} , bla_{TEM} у антибиотикорезистентных штаммов энтеробактерий, выделенных из проб пациентов перинатального центра. При проведении исследования из 135 штаммов энтеробактерий у 87 (64,4%) успешно определены изучаемые генетические детерминанты антибиотикорезистентности. Исследователи установили, что 92,3% штаммов *K. pneumoniae* имеют детерминанты устойчивости к антибиотикам, 50% которых представлены $bla_{\text{CTX-M}}$. Был выделен 1 штамм *K. pneumoniae*, несущий сразу три гена антибиотикорезистентности $bla_{\text{CTX-M}}$, bla_{SHV} , bla_{TEM} . Из 66 штаммов *E. coli* у 59 (89,33%) определен генетический профиль антибиотикорезистентности, в котором также преобладает $bla_{\text{CTX-M}}$ (67,80%).

Известно, что несколько генов часто локализуются в одной и той же плазмиде, что позволяет относительно легко распространять множественную лекарственную устойчивость.

Трансдукция – процесс переноса ДНК между клетками при помощи вирусов. Примером трансдукции является перенос бактериальной ДНК из одной клетки в другую бактериофагом.

Трансдукция способствует распространению резистентности к антибиотикам часто между представителями одного и того же вида за счёт заражения бактериофагом. Клетка случайно упаковывается в капсид бактериофага, который связывается с клеткой-мишенью и передаёт генетическую информацию. Механизм трансдукции меньше возникает в больницах, встречается у грамположительных и грамотрицательных бактерий [10, 19].

При изучении темы механизмов резистентности к антибиотикам, мы пришли к выводу, что большинство исследователей большое значение придает фагам в развитии данной мировой проблемы. При этом они широко распространяются в медицине, ветеринарии, растениеводстве, в пищевых продуктах.

Трансформация – процесс поглощения бактериальной клеткой молекулы ДНК из внешней среды.

Естественная трансформация происходит у клинических патогенов в результате поглощения микроорганизмами внеклеточной ДНК и встраивания их в геном бактерии, что и показывает естественный путь. В то же время антибиотики могут усиливать процесс трансформации.

Для того, чтобы трансформация состоялась, необходимо соблюдение ряда условий, а это наличие внеклеточной ДНК и бактерии-реципиенты должны находиться в состоянии компетентности [24].

Разные бактериальные виды используют разные механизмы горизонтального переноса. Резистентность также бывает естественная и приобретённая [8].

С годами в процессе эволюции бактерий появляются новые механизмы резистентности. Это приводит к тому, что всё труднее лечить, а иногда и невозможно. Ими являются мутации топоизомеразы, обеспечивающие устойчивость бактерий к фторхинолонам; металло-β-лактамазы, инактивирующие практически все β-лактамы антибиотики; 23S-субъединицы рРНК-метилазы, противостоящие воздействию макролидов и линкозамидов, а также изменились механизмы регуляции работы эффлюкс-насосов [25].

Решение проблемы антибиотикорезистентности

Проблема антибиотикорезистентности стала особо актуальной в XXI веке. В большинстве регионов мира, в том числе и в Казахстане, получили широкое распространение штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [26].

Антибиотики – единственные препараты, которые применяются во всех направлениях медицины, от стоматологии до операций и пересадок.

Самые серьёзные жизнеугрожающие инфекции вызываются группой резистентных микроорганизмов, которых ВОЗ обозначило как ESKAPE-патогены (от англ. escape – ускользать, избегать, спастись), поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов. ESKAPE – это аббревиатура от названий родов основных антибиотикоустойчивых возбудителей: *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* [4, 27]. Им присвоен высший «приоритетный статус», поскольку они представляют большую угрозу для человека [4]. Затем добавили некоторые энтеробактерии.

Антибиотическая резистентность развита у *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cenocepacia* [28, 29]. Значение имеют энтеробактерии и псевдомонады.

Обнаружен новый тип кишечной палочки, который одновременно высокозаразен и устойчив к некоторым антибиотикам, особенно к карбапенемам. Данный штамм распространён во многих странах [30].

Среди стафилококков значение имеют метициллин – устойчивый золотистый стафилококк из-за их вирулентности и устойчивости к многочисленным антибиотикам [31].

Бактерии рода *Acinetobacter* – наиболее частые возбудители тяжелых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Доминируют по всему миру *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью [32]. Клиническую актуальность проявляют также виды *A. calcoaceticus*, *A. lwoffii*, *A. baylyi*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. nosocomialis*.

В работах бактериологов отражён спектр возбудителей разных поражений систем человека: мочевыводящая, кишечная, больных отделения реанимации, онкобольных и др.

В России в обычных стационарах на первом месте кишечные бактерии, среди них 54% составляют *K. pneumoniae*. Грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие, как *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, пока остаются наиболее значимыми возбудителями нозокомиальных инфекций [29, 33].

В работе по изучению урологических инфекций были выделены возбудители с оценкой их резистентности, которые представлены *E. faecalis* (41%), *E. coli* (36,4%), *Kl. pneumonia* (23,4%), *Pr. mirabilis* (76%). Наряду с ними в меньшем количестве высевались псевдомонады и ацинетобактер. Энтерококки показали высокий уровень резистентности к ципрофлоксацину – 23,1% и гентамицину – 38,4%. У *E. coli* наблюдалось повышение резистентности к ампициллину – 85,7%, цефтазимиду – 66,7%, ципрофлоксацину – 54,1% и нитрофурантоину – 42,9%. Высокая степень резистентности выявлена у *Pr. mirabilis* к ципрофлоксацину (66,7%), ампициллину (75%). Штаммы *Ps. aeruginosa* устойчивы к ципрофлоксацину (66,7%) и меропенему (50%); *A. baumannii* к амикацину (94,9%), имипенему (92,3%), тигециклину (53,6%), цефтазимиду и ципрофлоксацину по 100%. Отмечено появление карбапенем-резистентных штаммов, на 4% увеличено количество метициллин-резистентных штаммов [34].

У онкологических больных, как и у любых хирургических больных, после операций часто наблюдаются инфекционные осложнения. Но в данном случае состояние усугубляется тем, что у онкобольных иммунитет находится на низком уровне или вообще отсутствует из-за тяжести данной нозологии, сопутствующей химио- и радиотерапии. С целью оценки спектра возбудителей и антибиотикочувствительности исследователи проводили микробиологический мониторинг образцов клинического материала у 1047 пациентов с инфекционными осложнениями послеоперационного периода онкологического диспансера г. Москвы [33].

Ими установлено, что частота положительных результатов составила 64%. Был выделен 791 штамм микроорганизмов: 487 грамотрицательных и 304 грамположительных возбудителей. Основную массу составляют *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*

Уровень резистентности семейства *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином III-IV поколений варьировал от 45,8 до 59,8%, к фторхинолонам – 50%, к карбапенемам – от 11,4 до 15%. При этом отмечен высокий уровень устойчивости к карбапенемам у *K. pneumoniae* – в пределах 19,2 до 25%. Резистентность *P. aeruginosa* к карбапенемам составила 48%, к цефалоспорином изменялась в диапазоне 42,6–46,6%. Грамположительные же бактерии показали чувствительность: 71,2% штаммов *S. aureus* были чувствительны к оксациллину, 88% – к ванкомицину; 95,7% штаммов *Enterococcus spp.* к ванкомицину.

Эти данные подтверждаются и в другом исследовании микробного фона гнойно-воспалительных осложнений онкобольных [35].

Таким образом, нозокомиальные инфекции различной локализации у оперированных пациентов с онкопатологией часто обусловлены полирезистентными штаммами грамотрицательных возбудителей [33, 35].

В работах казахстанских исследований также отражён спектр возбудителей с антибиотикорезистентностью.

Одним из активных возбудителей в клинической практике больниц страны является *S. pneumoniae* [36]. Для их изучения забор материала был взят у здоровых детей-носителей. Исследование проводилось методом диффузии в агар к группе пенициллинов (оксациллин), фторхинолонов (норфлоксацин), макролидов (эритромицин, клиндамицин). По результатам проведенного исследования доля пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* составила 78,3%, фторхинолон-резистентных штаммов – 91,3%. Уровень устойчивости пневмококков к макролидам составил: к эритромицину 52,2%, клиндамицину 39,1%. Резистентность к тетрациклину и триметопримсульфаметоксазолу выявлена на уровне 34,8%, к линезолиду 26,1%, хлорамфениколу 21,7%, ванкомицину 17,4%, рифампицину 4,4%.

Такие же исследования проводились в городе Караганде с 2012 по 2017 гг. [37]. Пневмококк выделяли у больных с внебольничной пневмонией. Устойчивость к оксациллину составила 4,2%, азитромицину – 12,4%, тетрациклину – 72,1%, хлорамфениколу – 7,8%, триметоприму/сульфаметоксазолу – 57,1%, рифампину и левофлоксацину – 5,6% и 3,4% соответственно. К линезолиду и ванкомицину устойчивых штаммов обнаружено не было. Амоксициллин рекомендован как препарат первой линии для антимикробной терапии пневмококковых инфекций.

Бактериологи отмечают, что уровень устойчивости с годами возрос к пенициллину на 6,9%, эритромицину – на 12,1%, а к тетрациклину и триметопримсульфаметоксазолу снизилась с 80% до 34,8%. Это они связывают с бесконтрольным применением препаратов пенициллинового ряда родителями как более известными и лёгкими по сравнению с группой цефалоспоринов.

Среди пневмококковых штаммов 56,5% оказались мультирезистентными: 21,7% к 5, 13% штаммов показали устойчивость к 3-4, 4,3% – к 6-7 антибиотикам. Среди мультирезистентных штаммов устойчивость чаще всего проявлялась к пенициллинам, макролидам и тетрациклинам.

В статье Сарсекеевой А.С. [38] представлены результаты бактериологического исследования мокроты и определения чувствительности возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов пульмонологического отделения. В основном выделялись *Streptococcus pneumoniae* (62%), *Streptococcus viridans* (17%) и клебсиелла (8%), имеющие устойчивость к основным антибактериальным препаратам.

Для определения антимикробной резистентности часто встречающихся патогенов в отделении детской кардиореанимации с 2012 по 2016 годы были проведены микробиологические исследования [39]. Из 4228 клинических образцов детей (инфекции кровотока, раневое отделяемое, респираторный тракт, центральный венозный катетер, катетер из трахеобронхиального дерева и др.) были выделены различные микроорганизмы. За исследуемый период часто встречающимися патогенами были: *Kl. pneumoniae* – 8,9%, *Ps. aeruginosa* – 7,5%, *S. aureus* – 6,9%, коагулазоотрицательные стафилококки – 5,3%, *Candida sp.* – 3,4% от общего количества выделенных микроорганизмов. В динамике отмечается увеличение частоты обнаружения *Ps.*

aeruginosa с 2,6% до 10,8% ($p=0,018$), *K. pneumoniae* с 2,6% до 10,5% ($p=0,023$) и *Candida* sp. с 1,6% до 5,9% ($p=0,033$). Они показали тенденцию достоверного увеличения резистентности к цефалоспорином и карбапенемам.

Под руководством профессора Бисеновой Н.М. [40] был проведён анализ микробиологических исследований 2816 клинических образцов пациентов детского отделения кардиохирургии после проведенных операций на сердце и крупных сосудах, полученных в период с 2010 по 2019 годы. В результате за исследуемый период были выделены *Ps. aeruginosa* – 19,7%, *Kl. pneumoniae* – 16%, *S. aureus* – 13,2%, *A. baumannii* – 8,8% от общего количества выделенных микроорганизмов. Исследователи отметили динамику увеличения частоты обнаружения *Ps. aeruginosa* с 16,1% до 30,2% ($p=0,048$), *K. pneumoniae* с 7,5% до 19,3% ($p=0,014$). Данные штаммы показывают тенденцию достоверного увеличения резистентности к цефалоспорином III-IV поколения, к хинолонам и карбапенемам. Таким образом, частота обнаружения *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* опять подтверждает их значимость в качестве антибиотикорезистентных штаммов, вызывающих нозокомиальную инфекцию.

Проведено микробиологическое исследование [41] микробного пейзажа и антибиотикочувствительность штаммов, выделенных от взрослых пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии за 2010-2014 годы. Из 928 образцов клинического материала были выделены 781 штамм микроорганизмов. Выделяли микроорганизмы из респираторного и уретрального тракта, также из ран и дренажей.

Наибольшее количество штаммов было выделено из респираторного тракта – 45,3% (354), уретрального – 28,5% (223), мазок из раны – 13,0% (102).

Из них 52,3% выделенных штаммов (409) относились к грамотрицательной микрофлоре, среди которых преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии (34,4% – 269 изолятов): *A. baumannii* – 20,9% (164) и *Ps. aeruginosa* – 13,4% штаммов (105); остальные составляли бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а именно *Enterobacter* spp., *E. coli* и *Kl. pneumoniae*. У них наблюдается высокая степень резистентности к цефалоспорином III поколения и к карбапенемам. Грамположительные штаммы представлены *Enterococcus* spp., коагулазоотрицательные стафилококки и 1,5% составляли *S. aureus*.

В диссертации «Микробиологическая характеристика, механизмы устойчивости к антибиотикам и молекулярная эпидемиология резистентных форм респираторных патогенов и госпитальных грамотрицательных бактерий» автор пришёл к выводу, что грамотрицательная госпитальная микробиота быстро колонизировала поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов и отличалась высокой антибиотикорезистентностью [42].

В следующей работе [43] представлены данные исследования распространенности и молекулярной эпидемиологии грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы (МБЛ), в России (в 1998-2010 гг.), Беларуси и Казахстане (в 2005–2010 гг.).

Анализ нозокомиальных штаммов, выделенных в рамках нескольких многоцентровых эпидемиологических исследований в России, выявил стремительное нарастание доли

МБЛ-положительных изолятов *Ps. aeruginosa* (от 4,5 до 20,3% в период между 2002-2004 и 2006-2007 гг.), которое в основном было связано с эпидемическим распространением клона *P. aeruginosa* ST235 VIM-2. Циркуляция данного клона отмечена не только на всей территории России, но и в нескольких городах Беларуси и Казахстана. Большинство изолятов были чувствительны только к полимиксинам. Помимо *P. aeruginosa*, продукция МБЛ выявлена у единственного штамма *E. coli*.

Таким образом, распространение МБЛ-продуцирующих штаммов *P. aeruginosa* в соседних государствах приняло масштабы наднациональной катастрофы. Ассоциированная резистентность к антибиотикам всех групп, кроме полимиксинов, крайне ограничивает возможности терапии инфекций, вызванных такими штаммами.

В следующей работе учёные изучали возможность быстрого развития резистентности в различных популяциях *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у пациентов с ослабленным иммунитетом и пациентов в критическом состоянии в отделениях реанимации 12 больниц. В результате было установлено, что большинство больных были колонизированы одним штаммом, а 1/3 больных колонизированы несколькими штаммами псевдомонад [44].

В настоящей работе исследователей из трёх стран представлены данные, свидетельствующие о широком географическом распространении штаммов *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, принадлежащих к одной генетической линии и обладающие полирезистентностью [45].

У больных с заболеваниями мочевых путей в России, Беларуси и Казахстане были выделены микроорганизмы в количестве 1260, в основном энтеробактерии. Наиболее частыми видами были *E. coli*, *Kl. pneumoniae* с антибиотикоустойчивостью к основным группам антибиотиков [46].

Итак, для нозокомиальных возбудителей медицинской практики Казахстана также характерны в качестве возбудителей бактерии рода *S. pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, стрептококки, стафилококки и энтеробактерии.

Целью исследования в обзоре «Антибактериальная терапия и отношение к проблеме антибиотикорезистентности во врачебной практике» [47] был анализ современных зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению практик назначения антибиотиков и осведомленности врачей о резистентности к противобактериальным препаратам. В обзор включены исследования, опубликованные с 1 января 2015 г. по 31 августа 2020 г. на английском и русском языках. Выводом является, что врачи считают проблему антибиотикорезистентности актуальной, однако не придают ей значения в повседневной практике. Также на выбор препарата оказывают влияние его стоимость и доступность, социально-экономический статус пациента, требование пациента о назначении антибиотиков. Установлено, что развивающиеся страны испытывают дефицит технологий микробиологической диагностики, в связи с чем, в них превалирует эмпирическая антибиотикотерапия. Эти данные эффективны для разработки мер по профилактике и снижению распространенности антибиотикорезистентности как для врачебной практики, так и среди населения.

В Казахстане проблема усугубляется тем, что не введено в практику проведение оценки чувствительности к антибиотикам при подборе противомикробного препарата. Особенно сложнее лечить больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Среди врачей, микробиологов бытует мнение, что эта ситуация может привести к тому, что распространённые инфекции и незначительные травмы вновь могут стать смертельными.

Для решения этой проблемы в широком значении является контроль в медицинской сфере, адекватное применение препаратов; назначение препаратов больным с проведением анализа чувствительности к антибиотикам; отпуск лекарств по рецепту, что будет способствовать снижению распространения и росту антибиотико-резистентных штаммов. Также ветеринарный контроль, антибиотики должны применяться с лечебной целью, по схеме, а не для стимуляции роста животных и профилактики заболеваний, необходимо проводить плановую вакцинацию для предупреждения инфекций, ввести запрет на введение антибиотиков в продукты питания и косметические средства.

Следующим решением проблемы антибиотикорезистентности является разработка новых противомикробных препаратов, обладающих новыми механизмами действия, направленные на новые механизмы устойчивости микроорганизмов [16, 28].

Решением прикладного характера для лечения антибиотико-резистентных инфекций является применение клеточных структур микробов-возбудителей – лизатов, которые оказывают подавляющее действие на микроорганизмы, являющиеся клетками-мишенями для них.

Лизат состоит из частиц и обломков стенок микробов, которые не обладают патогенностью и, соответственно, не представляют инфекционного риска для организма.

Известен ряд препаратов на основе бактериальных лизатов, такие, как препарат «Исмиген®», препарат «ИРС 19» и другие препараты для лечения симптомов респираторных инфекций. «Уростим» для лечения различных инфекций урогенитального тракта. Все они выполнены на основе лизатов бактерий-возбудителей: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *Kl. pneumoniae*, *Kl. ozaenae*, *H. influenza*, *E. coli* и др.

Таким образом, устойчивость к антибиотикам является сегодня одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества, продовольственной безопасности и развития.

Для оценки антибиотикорезистентности в практической медицине применяются метод диффузии в агар, метод разведений, с использованием анализаторов.

Метод диффузии в агар осуществляется с помощью стандартных дисков [48]. Из чистых агаровых культур готовят суспензию, плотностью по стандарту мутности в 10 ЕД. В чашки Петри на поверхность агаризованной среды наносят 1 мл микробной суспензии и покачиванием равномерно её распределяют, а избыток удаляют пипеткой. Чашки подсушивают при комнатной температуре 10-15 минут, стерильно раскладывают диски на поверхность среды не более 6-7 штук на одну чашку. Культивирование ведут в течение 3-х суток. Результаты учитывают путем измерения зоны задержки роста микроба, с учетом диаметра самого диска.

Вместо дисков также применяют полоски Е-теста, на которые нанесены антибиотики в различных концентрациях, от минимальной до максимальной. На ней имеется

эллипсоидная зона, по которой можно определить, на которые нанесены антибиотики в различных концентрациях, от минимальной до максимальной. Полоски Е-тестов дороже, чем диски.

Нами в ранних и текущих работах проводились исследования оценки чувствительности к антибиотикам различных бактерий, в том числе условно-патогенных и лактобактерий (рисунок 1). В случае с лактобациллами – это проводилось с целью отбора устойчивых штаммов для разработки пробиотических препаратов для совместного применения в лечении с антимикробными препаратами.

Штамм лактобактерии имеет устойчивость к канамицину, ванкомицину и гентамицину, стрептококк был устойчив к 8 антибиотикам из 10.

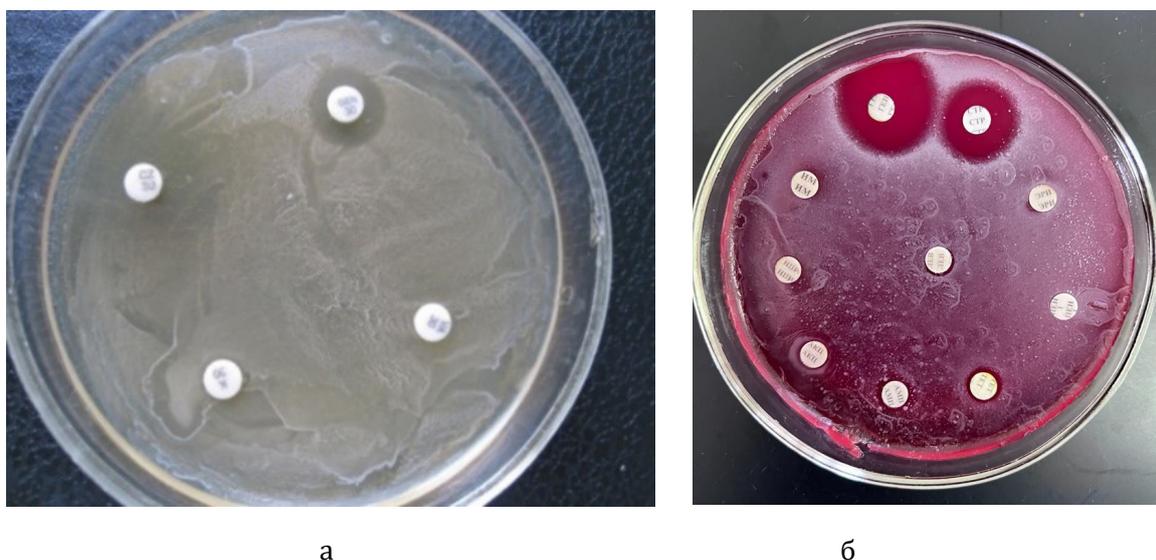


Рисунок 1. Оценка антибиотикорезистентности методом диффузии в агар (а – к лактобациллам, б – гемолитическому стрептококку).

Методы серийных разведений [48]. Антибиотики добавляются в жидкую среду на основе бульона или агар-агара. Вносится культура. Инкубация 35-37 °С. При наличии роста микроорганизмов определяют, что данная концентрация антибиотиков недостаточна для их подавления. По мере увеличения концентрации интенсивность роста антибиотиков снижается. Минимальной подавляющей концентрацией, считается та, при которой визуально не определяется рост бактерий. Измерения проводятся в мг/л или мкг/мл.

В зависимости от консистенции используемой среды различают методы серийных разведений в питательном бульоне (рисунок 2) или в последующем высеве из разведений в плотную среду, что нами проводилось в ранние годы. Рост указывает на то, что микробы устойчивы, антибиотики не подавляют.



Рисунок 2. Оценка антибиотикорезистентности методом серийных разведений

Заключение

Таким образом, антибиотикорезистентность – глобальная проблема, которая актуальна в той или иной мере в различных странах.

Только одновременно проводимые действия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в каждой отдельной стране смогут дать положительные результаты во всем мире.

Каждый медицинский работник, назначая антибиотики, каждый ветеринар, лечащий животных, производитель молока, добавляя в свою продукцию антибиотики и другие препараты, аптекари, предлагающие покупателю препарат, люди, безграмотно использующие противомикробные препараты, особенно в отношении своих детей, должны отчетливо сознавать всю меру ответственности и стремиться к оптимальному решению указанных задач, максимально используя возможные пути решения проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Итак, на сегодня важной задачей здравоохранения всего мира и Казахстана является мониторинг уровня резистентности к антимикробным препаратам и спектра циркулирующих возбудителей. В изученных нами работах чаще встречались *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *A. baumannii*.

Актуальность данной проблемы были отражена на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской микробиологии», прошедшей в городе Астане 21 июня 2024 г., на которой были представлены подтверждения нарастающей резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам во

многих странах. Участники были из США, ОАЭ, Монголии, России, Беларуси, Казахстана [49].

В результате была подтверждена роль *E. coli* в инфекциях мочевыводящих путей; *S. aureus*, *Kl. pneumonia*, *Ps. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, кандиды в развитии инфекции респираторного тракта; *A. baumannii* в кардиохирургии и отделениях интенсивной терапии. Однако в некоторых исследованиях отмечено, что в 2024 году значение *A. baumannii* в развитии гнойно-воспалительных заболеваний несколько снижено, преобладают энтеробактерии. Штаммы *S. aureus*, *Kl. pneumonia*, *Ps. aeruginosa* чаще встречаются у больных хирургического, терапевтического и реанимационного профиля. *Ps. aeruginosa* держит первенство. Возбудители обладают высоким уровнем резистентности к часто применяемым антибиотикам.

Итак, увеличение содержания антибиотиков в окружающей среде, вызванное медицинским и сельскохозяйственным спросом, нарушило естественный баланс между микробами и противомикробными препаратами. Эффекты, которые это оказывает на микробные сообщества, весьма разнообразны, и в результате возникает все более ощутимая угроза для здравоохранения, поскольку устойчивость ко всем известным антибиотикам быстро распространяется по всему миру. Наши знания о взаимодействии противомикробных препаратов и устойчивости к ним, наблюдаемые не только в клинике, но и в различных экосистемах по всему миру, быстро расширяются и дают ценную информацию. Тем не менее, крайне важно, чтобы мы продолжали разгадывать масштабы и распространение между резисторами этих микробных экосистем, поскольку любая попытка прийти к соглашению с проблемой должна будет учитывать эти огромные резервуары антибиотикорезистентных генов.

Источник финансирования

Финансируется в рамках 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).

Конфликт интересов

Между авторами нет конфликта интересов.

Вклад авторов

Ануарбекова С.С.: проведён сбор информации, её анализ, обработка и написание статьи, оформление её по требованиям.

Тыныбаева И.К.: выполнен перевод.

Список литературы

1. World Health Organization. World Antimicrobial Awareness Week. [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week/2022> (дата обращения: 20.03.2024).
2. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64. – С. 5-6. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>.
3. Podolsky S.H. The evolving response to antibiotic resistance (1945-2018) // Palgrave Commun. – 2018. – Vol. 4. – P. 124. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>.
4. Mancuso G., Midiri A., Gerace E., Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens // Pathogens. – 2021. – Vol. 10, No. 10. – P. 1310. doi: 10.3390/pathogens10101310.
5. Кулмагамбетов И.Р., Нурманбетова Ф.Н., Сарсенбаева С.С. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // Фармация Казахстана. – 2015. – № 8(171). – С. 20-27.
6. Макалкина Л.Г., Жусупова Г.К., Есбатырова Л.М. и др. Антибиотикорезистентность – серьёзная угроза обществу // Лекарственный бюллетень для врачей. – Астана, 2015. – Вып. 9. – 12 с.
7. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клин. фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 5. – С. 6-10.
8. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 4-17. doi: 10.17816/ecogen1634-17.
9. Алмагамбетов К.Х. Актуальные патогены: адаптационные характеристики и стратегии воздействия. – Астана: Полиграф-Мир, 2024. – 92 с.
10. Chis A.A., Rus L.L., Morgovan C. et al. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. 1121. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051121>.
11. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д. и др. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 1. – С. 51-58.
12. Бисекенова А.Л., Рамазанова Б.А., Адамбеков Д.А., Бекболатова К.А. Молекулярные механизмы резистентности грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций к бета-лактамам антибиотикам // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 223-227.
13. Michaelis C., Grohmann E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms // Antibiotics. – 2023. – Vol. 12, No. 2. – P. 328. doi: 10.3390/antibiotics12020328.
14. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. – 2004. – Т. 44. – С. 263-306.
15. Вильямс Д. Резистентность к бета-лактамам препаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – № 4. – С. 4-6.
16. Решетько О.В., Якимова Ю.Н. Инновационные антибиотики для системного применения // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 272-285.
17. Liu G., Thomsen L.E., Olsen J.E. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77, Issue 3. – P. 556-567. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab450>.

18. Tao S., Chen H., Li N. et al. The Spread of Antibiotic Resistance Genes In Vivo Model // Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. – 2022. – P. 3348695. doi.org/10.1155/2022/3348695.
19. Lermniaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments // Can. J. Microbiol. – 2019. – Vol. 65. – P. 34-44. dx.doi.org/10.1139/cjm-2018-0275.
20. von Wintersdorff C.J.H., Penders J., van Niekerk J.M. et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer // Front. Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
21. Wang X., Zhang H., Yu S. et al. Inter-plasmid transfer of antibiotic resistance genes accelerates antibiotic resistance in bacterial pathogens // The ISME Journal. – 2024. – Vol. 18, Issue 1. – P. wrad032. https://doi.org/10.1093/ismejo/wrad032.
22. Leungtongkam U., Thummeepak R., Tasanapak K., Sitthisak S. Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in association with conjugative plasmid or class 1 integrons of *Acinetobacter baumannii* // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, No. 12. – P. e0208468. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208468.
23. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. и др. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 44-49. https://doi:10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49.
24. Sun D., Jeannot K., Xiao Y., Knapp C.W. Editorial: Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance // Front. Microbiol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1933. doi: 10.3389/fmicb.2019.01933.
25. Livermore D.M. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics // J. Antimicrob Chemother. – 2011. – Vol. 66, No. 9. – P. 1941-1944. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700626/.
26. Русланулы К., Уракова А.Д., Исраилова В.К. Информированность населения города Алматы об угрозе антибиотикорезистентности // Вестн. КазНМУ. – 2018. – № 3. – С. 297-301.
27. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, No. 1. – P. 1-12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035777/.
28. Raichaudhuri A., Banerjee D., Ghosh P. Development of Antibiotic Resistant Strains in Bacteria // EC Microbiology. – 2018. – Vol. 14, No. 12. – P. 796-799.
29. Маркелова Н.Н., Семёнова Е.Ф. Возможные пути преодоления антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63. – № 11-12. – С. 45-54.
30. Ba X., Guo Y., Moran R.A. et al. Global emergence of a hypervirulent carbapenem-resistant *Escherichia coli* ST410 clone // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15, No. 1. – P. 494. doi: 10.1038/s41467-023-43854-3.
31. Bhattacharya P.K. Emergence of antibiotic-resistant bacterial strains, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, extended spectrum beta lactamases, and multi-drug resistance is a problem similar to global warming // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2014. – Vol. 47, No. 6. – P. 815-816. http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0139-2014.

32. Халилов Р., Мамедова М., Абдуллаева С. Механизм резистентности к бета-лактамам антибиотикам // Вестн. ЕНУ им. Л.Н. Гумилева. Серия: Биолог. науки. – 2023. – Т. 144, № 3. – С. 115-127.
33. Зузов С.А., Зубков М.М., Кононец П.В. Проблема полирезистентности основных возбудителей нозокомиальной инфекции у хирургических пациентов в многопрофильном онкологическом стационаре // Клинический и экспериментальный хирургический журнал им. акад. Б. В. Петровского. – 2016. – № 2. – С. 25-34.
34. Котов С.В., Пульбере С.А., Алесина Н.В. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей // Урология. – 2021. – № 1. – С. 5-12.
35. Хохлова О.Е., Ларионова И.А., Перьянова О.В. и др. Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 324-336. doi: 10.15789/2220-7619-ТМО-1379.
36. Бейсегулова Г.Н., Рамазанова Б.А., Мустафина К.К. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в г. Алматы, на фоне проводимой всеобщей иммунизации // Вестник КазНМУ. – 2022. – № 1. – С. 103-109.
37. Азизов И.С., Лавриненко А.В., Колесниченко С.И. и др. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в Казахстане // Клинический микробиологический и антимикробный химиотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 187-192.
38. Сарсекеева А.С., Жумагалиева А.Н., Фролова М.Ю. Проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и пути ее преодоления // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 57-59.
39. Бисенова Н.М. Исследование антибиотикорезистентности в отделении детской кардиореанимации // J. of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2017. – Vol. 2. – № 44. – С. 27-32.
40. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Исследование резистентности к антибиотикам в отделении детской кардиохирургии // Наука и здравоохранение. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 105-110.
41. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С., Митус Н.М. Резистентность грамотрицательных бактерий в отделении реанимации // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2016. – Vol. 4. – № 42. – С. 46-51.
42. Лазарева А.В. Микробиологическая характеристика, механизмы устойчивости к антибиотикам и молекулярная эпидемиология резистентных форм респираторных патогенов и госпитальных грамотрицательных бактерий: Автореф. дис. ... д.м.н. – Москва, 2019. – 48 с.
43. Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане // Клинический микробиологический и антимикробный химиотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 132-152.
44. Diaz Caballero J., Wheatley R.M., Kapel N. et al. Mixed strain pathogen populations accelerate the evolution of antibiotic resistance in patients // Nat Commun. – 2023. – Vol. 14. – P. 4083. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39416-2>.
45. Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В. и др. Независимое приобретение резистентности к хинолонам у клонально-родственных нозокомиальных штаммов *Salmonella typhimurium* вследствие гипермутабельности // Клинический микробиологический и антимикробный химиотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 14. – № 2. – С. 153-160.

46. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018» // Урология. – 2020. – № 1. – С. 19-31.

47. Федорова О.С., Федосенко С.В., Федотова М.М., Чигрина В.П. Антибактериальная терапия и отношение к проблеме антибиотикорезистентности во врачебной практике // Профилактика. – 2021. – Т. 24. – № 10. – С. 106-118.

48. МУК 4.2.1890-04: Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. - Москва, 2004. – 92 с.

49. Материалы международной науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы медицинской микробиологии», посвящённой памяти А.Л. Котовой и Ш.И. Сарбасовой и 60-летию НАО «Медицинский университет Астана». – Астана, 2024. – 90 с.

С.С. Ануарбекова, И.К. Тыныбаева
Биомедпрепарат, Степногорск, Қазақстан

Антибиотиктерге төзімді штамдар мәселесі және оның шешімі

Аңдатпа. Антибиотиктерге төзімділік бүкіл әлем бойынша жаһандық денсаулық мәселесі және микробқа қарсы тұрақтылықтың бір түрі болып табылады. Оны шешу жаһандық ауқымдағы келісілген күш-жігерді қажет етеді. Антибиотиктерге төзімді негізгі микроорганизмдер: *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*. Көптеген елдерде антибиотиктерге төзімділіктің дамуын болдырмауға, сондай-ақ микробқа қарсы белсенділігі бар жаңа препараттарды жасауды ынталандыруға бағытталған бағдарламалар бар. Көптеген ғылыми еңбектер осы тақырыпқа арналған. Қолда бар микробқа қарсы препараттарды олардың белсенділік спектрін және негізгі қоздырғыштардың антибиотиктерге төзімділік бейінін ескере отырып ұтымды пайдалану қажет болып отыр. Бұл зерттеудің мақсаты әлемде өсіп келе жатқан антибиотиктерге төзімділікпен күресуге бағытталған шараларды зерттеу болды. Бұл мәселесін дамуының негізгі себептері және антибиотиктерге төзімділік механизмдері көрсетілген. Механизм негізінен фенотиптік және генетикалық сипаттағы микроорганизмдердің эволюциясымен байланысты. Антибиотиктерге төзімді штамдарға талдау жүргізілді, олардың сипаттамалары берілді, бактерияға қарсы препараттарға төзімділікті зерттеу әдістері көрсетілді. Сезімталдықты бағалау үшін диффузиялық әдіс және сұйылту әдісі сипатталған. Антибиотиктерге төзімділік мәселесі әртүрлі бөлімшелерде, әсіресе хирургиялық, реанимация және қарқынды терапия бөлімшелерінде көптеген зерттеулермен расталды. Қазақстанда антибиотиктерге төзімді негізгі қоздырғыштарға *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas spp.*, стрептококктар, стафилококктар және энтеробактериялар жатады. Бұл мәселенің алдын алудың негізгі шаралары антибиотиктерді қолдануды бақылау, жана препараттарды, атап айтқанда жана антибиотиктерді және осы микроорганизмдер негізінде бактериялық лизаттарды жасау болып табылады.

Түйін сөздер: антибиотиктерге төзімділік, штамдар, микроорганизмдер, антибиотиктер, әрекет спектрі.

S.S. Anuarbekova, I.K. Tynybayeva

Biomedpreparat, Stepnogorsk, Kazakhstan

The problem of antibiotic-resistant strains and its solution

Abstract. Antibiotic resistance is a global health problem around the world and is a type of antimicrobial resistance. Solving it requires concerted efforts on a global scale. The main antibiotic-resistant microorganisms are *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*. Many countries have programs aimed at preventing the development of antibiotic resistance, as well as stimulating the development of new drugs with antimicrobial activity. Many scientific works are devoted to this topic. The rational use of available antimicrobial drugs, considering the spectrum of their activity and the antibiotic resistance profile of the main pathogens, is becoming increasingly necessary. The purpose of this study was to examine interventions aimed at combating the growing antibiotic resistance in the world. The basic principles of the development of these problems and mechanisms of antibiotic resistance are shown. The mechanism is mainly associated with the evolution of microorganisms of a phenotypic and genetic nature. An analysis of antibiotic-resistant strains was carried out, their characteristics were given, and methods for studying antibiotic resistance to antibacterial drugs were reflected. The diffusion method and the dilution method for assessing sensitivity are described. The problem of antibiotic resistance has been confirmed by many studies in various departments, especially surgical ones and in intensive care units. In Kazakhstan, the main antibiotic-resistant pathogens are considered *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas spp.*, streptococci, staphylococci and enterobacteriae. The main measures to prevent this problem are control over the use of antibiotics, the development of new drugs, namely new antibiotics and bacterial lysates based on these microorganisms.

Key words: antibiotic resistance, strains, microorganisms, antibiotics, spectrum of action.

References

1. World Health Organization. World Antimicrobial Awareness Week. [Electronic resource] - URL: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week/2022> (Accessed: 20.03.2024).
2. Efimenko T.A., Terekhova L.P., Efremenkova O.V. Sovremennoe sostoyanie problem antibiotikorezistentnosti patogennykh bakterii [Antibiotiki i khimioterapiya], 64, 5-6 (2019). <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>. [in Russian]
3. Podolsky S.H. The evolving response to antibiotic resistance (1945-2018), Palgrave Commun, 4, Article number: 124 (2018). <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>
4. Giuseppe Mancuso, Angelina Midiri, Elisabetta Gerace. Bacterial Antibiotic Resistance, The Most Critical Pathogens, 10(10), 1310 (2021). doi: 10.3390/pathogens10101310
5. Kulmagambetov I.R., Nurmanbetova F.N., Sarsenbaeva S.S. Sovremennye podkhody k kontrolyu I sderzhivaniyu antibiotikorezistentnosti v mire [Farmatsiya Kazakhstana], 8(171), 20-27 (2015). [in Russian]
6. Makalkina L.G., Zhusupova G.K., Esbatyrova L.M. Antibiotikorezistentnost' – sereznaya ugroza obshchestvu [Lekarstvennyi byulleten dlya vrachei] (Astana, 2015. – Vyp. 9. - 12 p.). [in Russian]

7. Danilov A.I., Zharkov L.P. Antibiotikorezistentnost': argumenty I facty [Klin. Farmacologiya I terapiya], 26, 5, 6-10 (2017). [in Russian]
8. Zemlyanenko O.M., Rogoza T.M., Zhuravleva G.A. Mekhanizmy mnozhestvennoi ustoichivosti bakterii k antibiotikam [Ekologicheskaya genetika], 16(3), 4-17 (2018). [in Russian]. doi: 10.17816/ecogen1634-17
9. Almagambetov K.Kh. Aktual'nye patogeny: adaptatsionnye kharakteristiki I strategii vozdeistviya (Astana: Poligraf-Mir, 2024, 92 p.). [in Russian]
10. Chis A.A., Rus L.L., Morgovan C. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy, Biomedicine, 10(5), 1121 (2022). <https://doi.org/10.3390/biomedicine10051121>
11. Chebotar I.V., Mayanskii A.N., Konchakova E.D. Antibiotikorezistentnost' bioplenochnykh bakterii [Klin. microbiol. i antimicrobnaya khimioterapiya], 14, 1, 51-58 (2012). [in Russian]
12. Bisekenova A.L., Ramazanova B.A., Adambekov D.A., Bekbolatova K.A. Molekulyarnye mekhanizmy rezistentnosti gramotritsatel'nye mikroorganizmov [Vestnik KAZNMU], 3, 223-227 (2015). [in Russian]
13. Michaelis C., Grohmann E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms, Antibiotics, 12(2): 328 (2023). doi.org/10.3390/antibiotics12020328
14. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molekulyarnye osnovy rezistentnosti k antibiotikam [Uspekhi biologicheskoi khimii], 44, 263-306 (2004). [in Russian]
15. Vilyams D. Rezistentnost k beta-laktamnym preparatam [Antibiotiki i khimioterapiya], 4, 4-6 (1997). [in Russian]
16. Reshetko O.V., Yakimova Yu.N. Innovatsionnye antibiotiki dlya sistemnogo primeneniya [Klin. microbiol. i antimicrobnaya khimioterapiya], 17, 4, 272-285 (2015). [in Russian]
17. Gang Liu, Line Elnif Thomsen, John Elmerdahl Olsen. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 77(3), 556-567 (2022). <https://doi.org/10.1093/jac/dkab450>
18. Tao S., Chen H., Li N. et al. The Spread of Antibiotic Resistance Genes In Vivo Model, Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 3348695 (2022). doi.org/10.1155/2022/3348695
19. Lerminiaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments, Can. J. Microbiol., 65, 34-44 (2019). dx.doi.org/10.1139/cjm-2018-0275
20. von Wintersdorff C.J.H., Penders J., van Niekerk J.M. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer, Front. Microbiol., 7:173 (2016). doi: 10.3389/fmicb.2016.00173
21. Xiaolong Wang, Hanhui Zhang, Shenbo Yu Inter-plasmid transfer of antibiotic resistance genes accelerates antibiotic resistance in bacterial pathogens, The ISME Journal, 18(1), wrad032 (2024). <https://doi.org/10.1093/ismejo/wrad032>
22. Leungtongkam U., Thummeepak R., Tasanapak K., Sitthisak S. Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in association with conjugative plasmid or class 1 integrons of Acinetobacter baumannii, PLoS ON, 13(12): e0208468 (2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208468>
23. Ustyuzhanin A.B., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Rasprostranennost' genovantibioticoresistentnosti bla-CTX-M, bla-SHV, bla-TEM v shtammakh enterobakterii, vydelennykh ot patsientov perinatal'nogo tsentra [Epidemiologiya I vaksinoprofilaktika], 21(3), 44-49 (2022). [in Russian]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-44-49>
24. Sun D., Jeannot K., Xiao Y., Knapp C.W. Editorial: Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance, Front. Microbiol., 10: 1933 (2019). doi: 10.3389/fmicb.2019.01933
25. Livermore D.M. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. Discovery research: the scientific

challenge of finding new antibiotics, *J. Antimicrob Chemother*, 66(9), 1941-1944 (2011). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700626/>

26. Ruslanuly K., Urakova A.D., Israilova V.K. Informirovannost naseleniya goroda Almaty ob ugroze antibiotikorezistentnosti [Vestn. KazNMU], 3, 297-301 (2018). [in Russian]

27. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis.*, 48(1), 1-12 (2009). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035777/>

28. Ayan Raichaudhuri, Debasmita Banerjee, Puja Ghosh. Development of Antibiotic Resistant Strains in Bacteria, *EC Microbiology*, 14.12, 796-799 (2018).

29. Markelova N.N., Semenova E.F. Vozmozhnye puti preodoleniya antibiotikorezistentnosti nozokomial'nykh patogenov *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Antibiotici I chimioterapiya*, 63(11-12), 45-54(2018). [in Russian]

30. Xiaoliang Ba, Yingyi Guo, Robert A. Moran. Global emergence of a hypervirulent carbapenem-resistant *Escherichia coli* ST410 clone, *Nature Communications*, 15(1) (2024). 10.1038/s41467-023-43854-3

31. Pranab Kumar Bhattacharya. Emergence of antibiotic-resistant bacterial strains, methicillin-resistant *St. aureus*, extended spectrum beta lactamases, and multi-drug resistance is a problem similar to global warming, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 47(6), 815-816 (2014). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0139-2014>

32. Khalilov R., Mamedova M., Abdullaeva S. Mekanizm rezistentnosti k beta-lactamnym antibiotikam [Vestn. ENU im. L.N. Gumileva. Seriya Biolog. nauki], 144(3), 115-127 (2023). [in Russian]

33. Zuzov S.A., Zubkov M.M., Konovets P.V. Problema polirezistentnosti osnovnykh vzbuditelei nozokomialnoi infektsii u khirurgicheskikh patsientov v mnogoprofilnom onkologicheskom statsionare [Klin. i eksperiment. khir. zhurn. im. Akad. B.V. Petrovskogo], 2, 25-34 (2016). [in Russian]

34. Kotov S.V., Pulbere S.A., Alesina N.V. Problema antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov u patsientov s infektsiyami mochevyvodyashchikh putei [Urologiya], 1, 5-12 (2021). [in Russian]

35. Khokhlova O.E., Larionova I.A., Per'yanova I.A. Mekanizmy antibiotikorezistentnosti osnovnykh vzbuditelei gnoino-vospalitel'nykh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh [Infektsiya I immunitet], 11(2), 324-336 (2021). doi: 10.15789/2220-7619-TMO-1379

36. Beisegulova G.N., Ramazanova B.A., Mustafina K.K. Antibiotikorezistentnost' shtammov *S. pneumoniae*, tsirkuliruyushchikh v g. Almaty, na fone provodimoi vseobshchei immunizatsii [Vestn. KazNMU], 1, 103-109 (2022). [in Russian]

37. Azizov I.S., Lavrinenko A.V., Kolesnichenko S.I. Chuvstvitel'nost' *Streptococcus pneumoniae* k antimikrobnym preparatam v Kazakhstane [Klin. mikrobiol. i antimikrobnaya khimioterapiya], 21, 2, 187-192 (2019). [in Russian]

38. Sarsekeeva A.S., Zhumagalieva A.S., Frolova M.U. Problema antibiotikorezistentnosti osnovnykh vzbuditelei vnebolnichnoi pnevmonii i puti ee preodoleniya [Nauka i zdravookhranenie], 1, 57-59 (2014). [in Russian]

39. Bisenova N.M. Issledovanie antibiotikorezistentnosti v otdelenii detskoj kardioreanimatsii [J. of Clinical Medicine of Kazakhstan], 2, 44, 27-32 (2017). [in Russian]

40. Bisenova N.M., Ergalieva A.S. Issledovanie rezistentnosti k antibiotikam v otdelenii detskoj kardiokhirurgii [Nauka i zdravookhranenie], 22, 3, 105-110 (2020). [in Russian]

41. Bisenova N.M., Ergalieva A.S., Mitus N.M. Rezistentnost' gramotritsatelnykh bakterii v otdelenii reanimatsii [Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan], 4, 42, 46-51 (2016). [in Russian]

42. Lazareva A.V. Mikrobiologicheskaya kharakteristika, mekhanizmy ustoichivosti k antibiotikam I molekulyarnaya epidemiologiya rezistentnykh form respiratornykh patogenov I gospital'nykh gramotritsatel'nykh bakterii [Avtoref. Diss. ... d.m.n.] (Moskva, 2019, 48 p). [in Russian]

43. Eidelstein M.B., Ckleenova E.Yu., Shevchenko O.V. Rasprostranennost' i molekulyarnaya epidemiologiya gramotritsatel'nykh bakterii, produtsiruyushchikh metallo- β -laktamazy, v Rossii, Belarusi i Kazakhstane [Klin. microbiol. i antimicrobnaya khimioterapiya], 14, 2, 132-152 (2012). [in Russian]

44. Diaz Caballero, J., Wheatley, R.M., Kapel, N. Mixed strain pathogen populations accelerate the evolution of antibiotic resistance in patients, Nat Commun, 14, Article number: 4083 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39416-2>

45. Kozyreva V.K., Eidelstein M.B., Tapalskii D.V. Nezavisimoe priobretenie rezistentnosti k khinolonom u klonalno-rodstvennykh nozokomialnykh shtammov Salmonella typhimurium vsledstvie gipermutabelnosti [Klin. microbiol. i antimicrobnaya khimioterapiya], 14, 2, 153-160 (2012). [in Russian]

46. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. Sostoyanie antibioticorezistentnosti vozбудitelei vnebolnichnykh infektsii mochevyvodyashchikh putei v Rossii, Belarusi i Kazakhstane: rezultaty mnogotsentrovogo mezhdunarodnogo issledovaniya «Darmis-2018» [Urologiya], 1, 19-31 (2020). [in Russian]

47. Fedorova O.S., Fedosenko C.B., Fedotova M.M., Chigrina V.P. Antibakterialnaya terapiya i otnoshenie k problem antibioticorezistentnosti vo vrachebnoi praktike [Profilakt. meditsina], 24, 10, 106-118 (2021). [in Russian]

48. МУК 4.2.1890-04: Opređenje chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnym preparatam (Moskva, 2004, 90 p.). [in Russian]

49. Materialy Mezhdunarodnoi n.-prakt. konf. [Aktual'nye voprosy meditsinskoj mikrobiologii, posvyashchennoi pamyati A.L. Kotovoi i Sh.I. Sarbasovoi i 60-letiyu NAO "Meditsinskii universitet Astana", Astana], 90 (2024).

Сведения об авторах:

Ануарбекова С.С. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга, Биомедпрепарат, микрорайон 9, здание №3, Степногорск, Казахстан.

Тыныбаева И.К. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории мониторинга, Биомедпрепарат, микрорайон 9, здание №3, Степногорск, Казахстан.

About the Authors:

Anuarbekova S.S. – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of monitoring laboratory, Biomedpreparat, 9 microdistrict, №3 building, Stepnogorsk, Kazakhstan.

Tynybayeva I.K. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of monitoring laboratory, Biomedpreparat, 9 microdistrict, №3 building, Stepnogorsk, Kazakhstan.