

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MICROORGANISMS IN THE MODERN WORLD

Я. С. Белая, В. О. Лемешевский
Y. Belaya, V. Lemeshevsky

*Белорусский государственный университет, МГЭИ А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь,
cool.belaja2013@yandex.by*

Belarussian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

На сегодняшний день проблема антибиотикорезистентности чрезвычайно актуальна во всем мире. Возникновение устойчивости значительно снижает эффективность терапии и, как следствие, повышается смертность, а также увеличиваются расходы на лечение. Наиболее важной причиной распространения антибиотикорезистентных штаммов является нерациональное использование антибиотиков в медицинской практике.

Today, the problem of antibiotic resistance is extremely relevant all over the world. The emergence of resistance significantly reduces the effectiveness of therapy and, as a result, increases mortality, as well as increases the cost of treatment. The most important reason for the spread of antibiotic-resistant strains is the irrational use of antibiotics in medical practice.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотики, бактериальная резистентность, антимикробные препараты.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotics, bacterial resistance, antimicrobial drugs.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-24-26>

На протяжении последних лет во всем мире отмечается рост устойчивости возбудителей внебольничных и внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам (далее – АМП). Возникновение резистентности является естественным биологическим ответом на использование АМП, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов [1].

Существующая ситуация усугубляется ещё одной проблемой: на фоне глобального роста антибиотикорезистентности наблюдается резкое сокращение разработки и выпуска фармацевтическими предприятиями новых антибактериальных препаратов, эффективных в отношении проблемных возбудителей.

Актуальность проблемы распространения антибиотикорезистентности микроорганизмов заключается в том, что в общем объеме выпускаемых в мире лекарственных средств на долю антибиотиков приходится более 30 % с варьированием в структуре потребления в зависимости от специфики регионов от 15% до 40 %. Они применяются практически у всех хирургических больных, включая детей, у урологических больных, а также у пациентов клиник внутренних болезней, включая педиатрические [2].

Нецелесообразное назначение антибиотиков, бесконтрольное использование антимикробных препаратов, влечет за собой рост антибиотикорезистентности микроорганизмов приводит к неэффективности стартовой антибактериальной терапии, резкому увеличению заболеваемости внутрибольничными инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи.

Целью данного исследования является анализ проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов, а также причинных факторов, влияющих на увеличение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

Проведен анализ зарубежных и отечественных литературных источников, рассматривающих вопросы, связанные с темой данной работы.

На протяжении последних лет в мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам. Возникновение резистентности является естественным биологическим ответом на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов. Резистентность имеет огромное социально-экономическое значение и рассматривается в развитых странах мира как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные устойчивыми штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, а также приводят к ухудшению прогноза выздоровления для пациентов. При неэффективности препаратов первого выбора врачам приходится использовать препараты второго или третьего ряда, которые, зачастую, более дорогостоящие, менее безопасны и не всегда доступны. Все это приводит к увеличению экономических затрат.

Существует множество способов, с помощью которых люди непреднамеренно ускорили эволюцию бактериальной резистентности. Одним из факторов, увеличивающих устойчивость к антибиотикам, является эволюция и распространение факторов устойчивости внутри бактериальных популяций. Чрезмерное назначение антибиотиков врачами для лечения симптомов, которые во многих случаях могут быть вызваны не бактериями, является одной из таких проблем. Однако в последние годы всё же были предприняты меры по ограничению использования антибиотиков по рецепту врача. Чрезмерно длительные или неправильные схемы лечения могут также оказывать ненужное эволюционное давление на бактерии. Всё это может привести к приобретенной лекарственной устойчивости.

Недостаточная информированность общества об антибиотиках также привела к их чрезмерному и бездумному использованию. В европейском исследовании из тех, кто принимал антибиотики в течение года, около 20% утверждали, что принимали их против гриппа, вирусной болезни, и только около 36% опрошенных правильно ответили, что антибиотики не эффективны против вирусных инфекций. Эта проблема неправильного использования особенно проблематична в странах, где антибиотики можно получить без рецепта врача.

Применение антибиотиков в кормах животных привело к усилению распространения резистентности. Особенно вопиющим является их использование для немедикаментозных целей, таких как профилактика, на долю которых, по оценке, приходилось около 25-50% всего потребления антибиотиков уже в начале 2000-х годов.

Основными механизмами резистентности к антибиотикам у микроорганизмов являются: модификация антибиотиков или детоксикация, которая заключается в разрушении антибиотика еще до его проникновения в цитоплазму клетки. Этот процесс осуществляется с помощью специфических ферментов, расщепляющих антибиотик до структур, не представляющих для нее опасности. Следующим механизмом резистентности является уменьшение проницаемости стенки микроорганизмов для антибиотиков и/или выкачивание его из клетки («efflux pump») быстрее, чем антибиотик поразит свои мишени. К третьему механизму резистентности относятся структурные изменения в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков. При проникновении в клетку антибиотик не находит свои мишени и не может блокировать биохимические процессы. Четвертый механизм включает в себя продукцию микроорганизмами альтернативных мишеней, которые резистентны к ингибирующему действию антибиотика. Они связывают антибиотики и лишают его возможности поразить настоящие мишени. Обычно в качестве таких мишеней выступают ферменты. Устойчивость к антибиотикам, обусловленная плазмидами, преимущественно обеспечивается ферментами, модифицирующими антибиотики. Устойчивость к сульфониламидам вызвана тем, что плазмиды детерминируют дублирующие ферменты биосинтеза витаминов, нечувствительные к этим лекарственным препаратам [3,5].

Примером наиболее распространённого механизма резистентности является устойчивость микроорганизмов к антибиотикам пенициллинового ряда и цефалоспорином. В ее основе лежит разрушение пенициллинов группой ферментов, называемых пенициллиназами или бета-лактамазами. Данные ферменты разрывают бета-лактамные связи в молекулах антибиотиков, приводя к образованию неактивных производных. Наиболее широко распространенными среди бета-лактамаз являются бета-лактамазы TEM-1 и TEM-2, что связывают с локализацией их генов на транспозонах, переносимых между бактериями плазмидами [3,5].

Большинство патогенных видов бактерий, встречающихся в стационарах (кишечная бактерия *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. Maltophilia* и другие) чувствительно, по меньшей мере, к одному классу бета-лактамовых антибиотиков, что в значительной степени усложняет процесс антимикробной терапии [4].

Плазмидная резистентность к аминогликозидным антибиотикам (гентамицин, стрептомицин и др.) ещё одному из наиболее часто используемых классов препаратов, связана либо с их энзимной модификацией, либо с нарушением проницаемости клеточной стенки бактерии для этих препаратов. Существует более 50 ферментов, способных к N-ацетилированию, O-фосфорилированию или O-нуклеотидилированию различных аминогликозидных антибиотиков [4].

Появление и распространение резистентных *St.pneumoniae*, а затем и множественнорезистентных пневмококков создало проблему выбора антибиотиков для лечения инфекций, вызванных этим патогеном. Частота распространения резистентности к макролидам составляет 6,2%, к клиндамицину – 1,9%, к хлорамфениколу – 3,6%. При различных исследованиях было выявлено, что популяция пневмококка имеет высокий уровень резистентности к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Диапазон составлял около 34 - 38%.

Антибиотикотерапия является распространенной практикой в больничных условиях. Наряду с общим сокращением использования антибиотиков, циклическое использование между классами антибиотиков, использование комбинированной терапии и отказ от использования антибиотиков широкого спектра, когда это возможно, используются в качестве способов, позволяющих избежать эволюционного давления, которое ускоряет возникновение резистентности.

Как отмечено выше, в целом развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов связано с выработанными в ходе эволюции биохимическими механизмами. Формирование устойчивости обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов. Но стоит также отметить, что избыточное применение антибиотиков населением, неправильные представления и недооценка проблемы резистентности врачами и фармацевтами, назначающими препараты, ведет к распространению резистентности, а применение антибиотиков в сельском хозяйстве и ветеринарии, способствует накоплению резистентности в окружающей среде.

Антибиотикорезистентность – естественный биологический процесс. Мы живём в мире, где антибиотикорезистентность быстро распространяется, и растет число жизненно-необходимых препаратов, которые

становятся неэффективными. Этому способствует как нецелесообразное и бесконтрольное использование антибиотиков в медицинской практике, так и повсеместное увеличение использования антибиотиков в животноводстве и сельском хозяйстве.

В связи с этим, в каждом лечебно-профилактическом учреждении необходимо иметь данные по резистентности. В первую очередь это относится к отделениям с высокой частотой применения антибиотиков: отделения реанимации и интенсивной терапии, ожоговые, урологические, пульмонологические и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов. – М.: Амалфея: Мисанта, 2002. – С. 32-39.
2. Стратегия и тактика использования антимикробных средств в ЛПУ России. Российские национальные рекомендации / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, С. В. Яковлева. – М., 2012. – 94 с.
3. *Bryan, L.* Mechanisms of plasmid mediated drug resistance / L. Bryan // *Plasmids and Transposons*. – N.Y., 1980. – P. 51–81.
4. *Fluit, A. C.* Molecular detection of antimicrobial resistance / A. C. Fluit, M. R. Visser, F. Schmitz // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – V. 14, № 4. – P. 836-871.
5. *Ruiz-Garbajosa, P.* Epidemiology of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Implications for empiric and definitive therapy. Update in Bacteriology / P. Ruiz-Garbajosa, R. Cantón // *J. of the Intern. Econ. Law*. – 2017. – no. 1. – P. 8-12.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ХАРАКТЕРИСТИКЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНСУЛИНА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ «TOP-DOWN» ПРОТЕОМИКИ

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO THE ANALYSIS OF HUMAN CONFORMATIONAL FUNCTIONS USING TOP-DOWN PROTEOMICS

К. А. Белявская^{1,2}, К. Я. Буланова¹, В. Э. Сяхович^{1,2}

K. Beliaevskaya^{1,2}, K. Bulanava¹, V. Syakhovich^{1,2}

¹Национальная антидопинговая лаборатория, аг. Лесной, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
sv@antidoping.by

¹National Anti-Doping Laboratory, Lesnoy, Republic of Belarus

²Belarussian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

В настоящей работе была проведена химическая и тепловая денатурация инсулина человека. В результате были разработаны методические подходы к комбинированному «top-down» анализу и тандемной масс-спектрометрией инсулина человека. Данные подходы могут быть использованы совместно с методом водородно-дейтериевого обмена для характеристики конформационных изменений молекулы инсулина при воздействии различных факторов, а также при патологических процессах.

In the present work, chemical and thermal denaturation of human insulin was carried out. As a result, methodological approaches to the combined top-down analysis and tandem mass spectrometry of human insulin were developed. The developed approaches can be combined with the hydrogen-deuterium exchange method to characterize the conformational changes of the insulin molecule under the influence of various factors, as well as in pathological processes.

Ключевые слова: метод протеомтики «top-down», тандемная хромато-масс-спектрометрия, инсулин, сахарный диабет 2 типа, структура инсулина.

Keywords: “top-down” proteomics method, tandem chromatography-mass spectrometry, insulin, type 2 diabetes mellitus, insulin structure.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-26-29>

Инъекционный инсулин при действии средовых, термических и механических факторов приобретает структурные изменения, при которых глобулярная его структура трансформируется в белковые тяжи, вследствие преобразования α-цепей в β-складчатые структуры, не обладающие функциональной активностью, но способ-