

## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ КАК ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПРОБЛЕМ МЕДИЦИНЫ, ВЕТЕРИНАРИИ, БИОТЕХНОЛОГИИ**

*А.Ю. Искусных<sup>1</sup>, Д.О. Искусных<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия*

*<sup>2</sup> Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Россия*

Открытие антибиотика пенициллина микробиологом А. Флеммингом в начале прошлого века совершило переворот в науке, и в настоящий момент медицина немыслима без антибиотиков.

Антибиотики применяют в ряде отраслей народного хозяйства (растениеводство, животноводство, ветеринария, пищевая промышленность и др.), где они используются более широко, чем в медицине, например, для лечения сельскохозяйственных животных, борьбы с фитопатогенными микроорганизмами, а также для увеличения биомассы животных (биомицин – производное тетрациклина). Антибиотики используются при исследовании механизмов биосинтеза белка, нуклеиновых кислот и структуры клеточных стенок бактерий и др.

В настоящее время известно более 10 000 соединений подобного действия, большая часть из них проявляет высокую токсичность, поэтому в клинике нашли применение только около 200.

Современная промышленность занимается вопросами получения высокопродуктивных продуцентов (отбор перспективных образцов, применение индуцированного мутагенеза для повышения продуктивности), разработкой и усовершенствованием технологических приемов промышленного производства антибиотиков (подбор сред, выделение, очистка и т. д.), контролем качества, а также изысканием новых форм антибиотиков, и эта задача выходит на первый план из-за развития резистентности ко многим известным антибиотикам и широкого распространения мультирезистентности и панрезистентности.

Проблема резистентности микроорганизмов настолько серьезна, что затрагивает все страны, касается всех членов мирового сообщества, и в настоящий момент ВОЗ считает ее решение одной из первостепенных задач [1]. Основными причинами возникновения проблемы стало нерациональное использование антибактериальных препаратов в медицине и сельском хозяйстве, широкое повсеместное использование антисептических средств. Антибиотикорезистентность как адаптивный процесс лежит в основе экологических взаимоотношений микроорганизмов и возникла задолго до появления человека. Антибиотики относят к числу сигнальных молекул, с помощью которых осуществляется обмен информацией в бактериальных сообществах в природной среде. Мишенью антибиотиков служат чаще всего ферменты, участвующие в процессах биосинтеза клеточной стенки, синтезе нуклеиновых кислот и метаболитов.

Гены устойчивости также существовали миллиарды лет, они найдены у микроорганизмов повсеместно, даже в вечной мерзлоте, и выполняли свои функции, например, ген бета-лактамазы был необходим в процессе синтеза клеточной стенки, гены эффлюксных помп – в удалении из клетки продуктов обмена [2].

В качестве природных биохимических механизмов устойчивости выступает изменение проницаемости мембран, детоксикация антибиотика, выведение его из клетки с помощью эффлюксных помп и др. Грамотрицательные бактерии способны к большей резистентности, т. к. осуществляют детоксикацию, например, бета-лактаманых антибиотиков, в периплазматическом пространстве. Приобретенная резистентность на биохимическом уровне может быть связана с инактивацией антибиотика, с изменениями в конформации мишеней (фосфорилирование, ацетилирование, метилирование рецепторов), а также с активным выбросом антибиотика из клетки. Ключевую роль в формировании резистентности играют бактериальные ферменты, например, бета-лактамазы, разрушающие бета-лактаманое кольцо антибиотиков, эстеразы, гидролизующие макролиды и т. д.

В ходе эволюции в связи с давлением отбора и необходимостью развития резистентности возникло 4 известных типа лактамаз – классы А, В, С, D, большая часть которых в активном центре имеют аминокислоту серин, реагирующую своей гидроксильной группой с бета-лактаманым кольцом антибиотика и при последующем гидролизе разрушающую его. Цефалоспорины обладают устойчивостью к действию лактамаз, но при их активном использовании возникли варианты этих ферментов, способные гидролизовать новые антибиотики.

Гены, кодирующие лактамазы, локализируются и в хромосомах, и в плазидах.

Резистентность может передаваться путем трансдукции, трансформации, бактериальной конъюгации и транспозиции. При рекомбинации генов разных конъюгативных транспозонов возможно формирование новых классов генов резистентности.

Широкое применение антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве привело к значительному эволюционированию механизмов резистентности и устойчивость к новым препаратам наступает все быстрее.

В настоящее время резистентность бактерий, являющихся этиологическим фактором инфекционных и воспалительных заболеваний, определяется к наиболее часто применяемым антибиотикам из группы синтетических пенициллинов, цефалоспоринов 1 и 2 поколения, некоторым макролидам и фторхинолонам.

В последние годы растет число мультирезистентных штаммов микроорганизмов, которые проявляют резистентность одновременно к нескольким антибиотикам разных классов. Возникновению антибиотикорезистентности способствует неграмотное и неоправданное терапевтическое использование антибиотиков, профилактическое использование антибиотиков и использование их в качестве стимуляторов роста у животных.

Резистентные штаммы бактерий могут передаваться от животных к человеку, как при непосредственном контакте, так и через пищевую цепочку. Бактерии от животных могут передавать свои гены возбудителям болезней человека. Наиболее высокоустойчивые, высококонтагиозные и вирулентные штаммы циркулируют в больницах, где и происходит накопление генов устойчивости и формирование мульти- и панрезистентности у возбудителей инфекций, что затрудняет лечение и ухудшает прогноз. Часто встречаются штаммы, наиболее резистентные к определенным видам антимикробных препаратов. К ним относят *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. Множественноустойчивые (резистентные более чем к трем классам антибиотиков) и панрезистентные (устойчивые к большинству классов антибактериальных средств) бактерии встречаются не только в стационарах, но и вне больниц, например, в организованных коллективах.

Формированию резистентности способствует и сам человек, бесконтрольно используя антибиотики в ветеринарии и для самолечения при отсутствии признаков бактериальной инфекции. Антибиотики активно используют в пищевой промышленности при консервировании свежельвленной рыбы, повышения стойкости мяса, в ряде отраслей бродильной промышленности, в хлебобулочной и молочной продукции для увеличения сроков реализации.

При попадании антибиотиков в пищевое сырье при лечении животных и применении в качестве стимуляторов роста происходит изменение микрофлоры, что сказывается на технологическом процессе производства продуктов, ухудшает их качество и создает опасность для развития резистентной микрофлоры. Сельскохозяйственные животные могут служить резервуаром антибиотикорезистентных бактерий *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и др. [3].

В растениеводстве антибиотики используют для протравливания посадочного материала и других целей. Во всех случаях применения антибиотиков в производстве пищевых продуктов необходимо учитывать возможность их попадания в небольших количествах в организм человека. Подпороговые дозы не проявляют фармакологического действия, но могут влиять на резистентность микроорганизмов. Следует не допускать применения в пищевой промышленности антибиотиков, используемых в лечебных целях.

Более половины антибиотиков, применяемых в сельском хозяйстве, относятся или близки к тем классам препаратов, которые используются в медицине. Остаточные антибиотики в продуктах могут вызвать аллергические, токсические реакции, дисбактериозы, возрастание резистентности, мутагенное и тератогенное действие. Пищевые продукты нередко контаминированы бактериями, в результате формируется еще один путь передачи резистентных форм от животных человеку. В экспериментах на животных показано тератогенное действие малых доз пенициллина и стрептомицина и их не следует применять в первые три месяца беременности. Кроме того, в настоящее время происходит стремительное сокращение выведения на рынок новых классов антибиотиков, наука уже не успевает за быстро эволюционирующими и легко приспосабливающимися микроорганизмами. Ведется поиск альтернативных путей борьбы с их устойчивостью.

Получение новых антибиотиков связано в основном не с их выделением из природных объектов, а с химической модификацией уже известных форм, т. е. созданием полусинтетических веществ с меньшей токсичностью и на которые микроорганизмы реагируют меньшей резистентностью. Другой подход борьбы с устойчивостью – применение одновременно с антибиотиком специфического ингибитора резистентности, например, клавулановой и оливановой кислот.

Еще одно направление – активное изучение фаголизиннов – ферментов бактериофагов, разрушающих клеточную стенку бактерий, и успешно уничтожающих микроорганизмы с любой степенью резистентности [3].

Следует признать, что победить резистентность, в силу ее природных свойств как адаптивного процесса, невозможно. В наших силах научиться контролировать этот процесс. Существенными моментами контроля над резистентностью может стать мониторинг патогенов, лабораторная диагностика и корректная оценка антибиотикочувствительности, поиск ингибиторов устойчивости и новых природных антибактериальных компонентов, введение серьезных ограничений на применение антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве.

Вызов, который бросают инфекционные заболевания, требует выполнения общих научно-исследовательских проектов при участии специалистов разных областей науки.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // РМЖ – 2014, № 4. – С. 321–323.
2. Дебабов Д.В. Устойчивость к антибиотикам: происхождение, механизмы, подходы к преодолению // Биотехнология, 2012, № 4. – С. 7–17.
3. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5). – С. 6–9.