**В.Н. Стародубов[1], В.В. Береговых[2], В.Г. Акимкин[3], Р.С. Козлов[4], А.В. Тутельян[3], С.В. Углева[3], С. Стефани[5], Дж. Рэкс[6], А.В. Караулов[2], С.В. Сидоренко[7, 8], М. Басетти[9], Т.В. Припутневич[10], И.О. Стома[11], А.В. Свидзинский[12], К. Экманн[13], А.И. Тюменцев[3], М.А. Тюменцева[3], А.Н. Преловская[3]**

[1]Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация
[2]Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
[3]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация
[4]Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация
[5]Катанийский университет, Катания, Италия
[6]Медицинская школа Макговерна, Хьюстон, Техас, США
[7]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[8]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[9]Университетская больница в Сассари, Университет Генуи, Поликлиническая больница Сан-Мартино, Генуя, Италия
[10]Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация
[11]Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь
[12]Берлинский университет им. Гумбольдта, Берлин, Германия
[13]Ганноверш-Мюнденский университет Любека, Любек, Германия



# Антибиотикорезистентность — важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения[1]

*Одна из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире — усиливающаяся с каждым годом устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам (УПП). По данным Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций (ООН) (сентябрь 2022 г.) УПП уже представляет собой глобальную проблему, которая приводит к почти 5 млн смертей в год, а к 2050 г. по прогнозу ежегодное число дополнительных смертей в мире может увеличиться до 10 млн. В настоящее время для противодействия распространению УПП в мире создано партнерство четырех мировых организаций — Всемирной организации здравоохранения, Всемирной организации охраны здоровья животных, Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и Программы ООН по окружающей среде, составляющее базис общемировой концепции «Единое здоровье» (One Health), которая представляет собой интегрированный, объединяющий подход, направленный на устойчивое балансирование и оптимизацию здоровья людей, животных и экосистем. С целью защиты населения Правительством РФ принята Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Пандемия COVID-19 во всем мире повлияла на распространение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями. С одной стороны, ограничения и введенные профилактические меры в связи с пандемией COVID-19, такие как снижение путешествий, дистанцирование, гигиена рук, обработка объектов окружающей среды, способствуют снижению распространения инфекций, с другой — не всегда оправданное применение антибиотиков у пациентов с COVID-19 усугубило угрозу общественному здоровью, обусловленную УПП, и с развитием пандемии во всех странах мира значение резистентности существенно возросло. Устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам обусловливает потребность совершенствования мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей, обладающих УПП, обеспечения системного мониторинга распространения УПП с изучением механизмов ее возникновения.*

***Ключевые слова***: *антибиотикорезистентность, микробиологический мониторинг, эпидемиология, микробиология, CRISPR-Cas нуклеаза, направляющая РНК, рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR-Cas, предварительная амплификация, устойчивость к противомикробным препаратам (УПП)*

***Для цитирования***: Стародубов В.Н., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Козлов Р.С., Тутельян А.В., Углева С.В., Стефани С., Рэкс Дж., Караулов А.В., Сидоренко С.В., Басетти М., Припутневич Т.В., Стома И.О., Свидзинский А.В., Экманн К., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н. Антибиотикорезистентность — важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения. *Вестник РАМН.* 2024;79(6):539–550. doi: https://doi.org/10.15690/vramn17922

[1] Данная рукопись представляет собой научное сообщение по материалам заседаний бюро Отделения медицинских наук РАН, а также заседания Президиума РАН.

## Введение

Проблема устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам (УПП) за последние 20 лет приобрела особую актуальность во всем мире. Основными причинами появления и распространения резистентности микроорганизмов к антибиотикам являются:

- нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, в том числе животноводстве, растениеводстве, при разведении аквакультуры, а также в пищевой промышленности;
- недостаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении и ветеринарии;
- нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека или животных;
- загрязнение окружающей среды и возникновение устойчивости, связанной с использованием генно-инженерно-модифицированных организмов животного и растительного происхождения;
- низкая эффективность межведомственного и междисциплинарного взаимодействия по предупреждению распространения антимикробной резистентности и ее мониторинга [1].

Прогнозируется, что при сохранении имеющихся темпов роста резистентности к 2050 г. потери мировой экономики могут составить до 7% мирового валового внутреннего продукта. Антимикробная резистентность в немалой степени связана с уровнем потребления антибиотиков. Так, за период с 2000 по 2010 г. потребление противомикробных препаратов выросло на треть, 76% которых пришлись на страны БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай, Южная Африка). В сентябре 2022 г. на заседаниях Генеральной Ассамблеи ООН было озвучено, что УПП представляет собой уже глобальную проблему,

**V.N. Starodubov[1], V.V. Beregovykh[2], V.G. Akimkin[3], R.S. Kozlov[4], A.V. Tutelyan[3], S.V. Ugleva[3], S. Stephanie[5], J. Rex[6], A.V. Karaulov[2], S.V. Sidorenko[7, 8], M. Basetti[9], T.V. Priputnevich[10], I.O. Stoma[11], A.V. Svidzinsky[12], Ch. Eckmann[13], A.I. Tyumentsev[3], M.A. Tyumentseva[3], A.N. Prelovskaya[3]**

[1]Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[3]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation
[4]Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation
[5]University of Catania, Catania, Italy
[6]McGovern Medical School, Houston, Texas, USA
[7]North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation
[8]Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation
[9]University Hospital of Sassari, University of Genoa, Policlinico San Martino, Genoa, Italy
[10]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation
[11]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
[12]University of Berlin Humboldt, Berlin, Germany
[13]Hanoversch-Münden University Lübeck, Lübeck, Germany



# Antibiotic Resistance is a Russia's Most Important Challenge: Scientific and Practical Aspects, Solutions

*The problem of antimicrobial resistance (AMR) has become particularly relevant in countries with developed healthcare systems and intensive agriculture over the past 20 years. According to the UN General Assembly on September 22, 2022, antimicrobial resistance (AMR) is already a global problem, causing almost 5 million deaths per year, and by 2050 the annual number of additional deaths worldwide could increase to 10 million persons per year. Currently, to counter the spread of AMR in the world, a partnership of 4 world organizations (WHO, OIE, FAO and UNEP) has been created, leaving the basis for the global concept of "One Health", which is an integrated, unifying approach aimed at Sustainably balancing and optimizing the health of people, animals and ecosystems. In order to protect the population, the Government of the Russian Federation adopted the "Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period until 2030". The COVID-19 pandemic has impacted the spread of infections caused by multidrug-resistant bacteria worldwide. On the one hand, restrictions and preventive measures introduced in connection with the COVID-19 pandemic, such as reduced travel, distancing, hand hygiene, and environmental treatment, help reduce the spread of infections; on the other hand, the use of antibiotics in patients with COVID-19 is not always justified has exacerbated the public health threat posed by AMR, and as the pandemic progresses throughout the world, the importance of resistance has increased significantly. The resistance of microorganisms to antimicrobial drugs requires improving measures to prevent and limit the spread and circulation of pathogens with antimicrobial resistance, ensuring systemic monitoring of the spread of antimicrobial resistance, and studying the mechanisms of the emergence of antimicrobial resistance.*

***Keywords***: *antibiotic resistance, microbiological monitoring, epidemiology, microbiology, CRISPR-Cas nuclease, guide RNA, CRISPR-Cas ribonucleoprotein complex, preamplification, antimicrobial resistance (AMR)*

***For citation:*** Starodubov VN, Beregovykh VV, Akimkin VG, Kozlov RS, Tutelyan AV, Ugleva SV, Stephanie S, Rex J, Karaulov AV, Sidorenko SV, Basetti M, Priputnevich TV, Stoma IO, Svidzinsky AV, Eckmann Ch, Tyumentsev AI, Tyumentseva MA, Prelovskaya AN. Antibiotic Resistance is a Russia's Most Important Challenge: Scientific and Practical Aspects, Solutions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(6):539–550. https://doi.org/10.15690/vramn17922

которая приводит к почти 5 млн смертей в год, а к 2050 г. по прогнозу ежегодное число дополнительных смертей в мире может увеличиться до 10 млн [2]. В нашей стране проблема антибиотикорезистентности также декларируется в качестве одной из основных биологических угроз, обозначенных в Федеральном законе от 30 декабря 2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации». Исторически, хотя фактически антибиотики случайно были открыты британским ученым Александром Флемингом еще в 1928 г. [3], Советский Союз независимо от этого имел приоритет в развитии своих антибактериальных препаратов, и уже в 1942 г. З.В. Ермольевой создан отечественный пенициллин-крустозин при использовании *Penicillium crustosum* [4]. Как только пенициллин появился в клинической практике, показатели выживаемости пациентов с пневмонией и бактериемией повысились с 10 до 90%.

На сегодняшний день существует множество антимикробных препаратов, только в России их зарегистрировано более 200, из которых более 20 классов — антибактериальные, 8 классов — противогрибковые, 8 — противовирусные и 12 — противопротозойные [5]. Эффективность и конечный результат поиска новых антибиотиков во многом зависят от применяемых методологических подходов. Современные концепции в области поиска преследуют цель существенно снизить затраты, связанные с повторным выделением и «переоткрытием» уже известных препаратов. Для идентификации подобных веществ на наиболее ранних этапах поиска разрабатываются компьютерные базы данных, широко используются современные методы анализа, позволяющие выявить принадлежность метаболитов к конкретным классам химических соединений.

В настоящее время для противодействия распространению УПП в мире создано партнерство четырех мировых организаций — Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Всемирной организации охраны здоровья животных (ВООЗЖ), Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Программы ООН по окружающей среде ЮНЕП, составляющее базис общемировой концепции «Единое здоровье» (One Health), которая представляет собой интегрированный, объединяющий подход, направленный на устойчивое балансирование и оптимизацию здоровья людей, животных и экосистем [6].

## Состояние развития направления противодействия антимикробной резистентности в Российской Федерации

С целью защиты населения Правительством РФ в 2017 г. принята Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (№ 2045-р от 25 сентября 2017 г.), положения которой реализуются в соответствии с Планом мероприятий на 2019–2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утвержден распоряжением Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р). В рамках исполнения плана Роспотребнадзор проводит работу по противодействию распространению УПП, заключающуюся в создании на базе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Центральный НИИ Эпидемиологии) референс-центров по мониторингу за резистентностью, связанной с применением антибиотиков в практике медицинских организаций (приказ Роспотребнадзора от 1 декабря 2017 г. № 1116) и в пищевой индустрии (приказ Роспотребнадзора от 26 февраля 2018 г. № 97).

По опубликованным для служебного пользования данным референс-центра по мониторингу за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в 72 субъектах РФ за более чем пятилетний период наблюдений (2018–2023 гг.) было выявлено 47 507 антибиотикорезистентных микроорганизмов, что составило 82,7% всех выявленных возбудителей ИСМП. При этом было установлено, что более 75% из них составляют микроорганизмы, входящие в группу ESKAPE-патогенов (от начальных букв *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), а 22,3% из них обладают фенотипом множественной устойчивости (multidrug resistance, MDR). Силами сотрудников референс-центра по ИСМП у части подобных изолятов (3127 культур) было проведено определение методом ПЦР генов резистентности. Наибольшую долю составляли микроорганизмы — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (58%) и карбапенемаз (34%.)

Центральным НИИ Эпидемиологии впервые в России проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование клинических изолятов на основе секвенирования третьего поколения и получены подробные данные по детерминантам антибиотикорезистентности, вирулентности и их локализации для нескольких групп патогенов высокой степени опасности. Доминирующими патогенами были *K. pneumoniae* (30%) и *P. aeruginosae* (29%). За 2018–2023 гг. получены данные о полной структуре геномов 152 изолятов *K. pneumoniae* госпитального происхождения. Среди изолятов преобладал сиквенс-тип ST395 (34%), распространенный на территориях Центрального, Южного и Северо-Западного федеральных округов Российской Федерации и обладающий мультирезистентным генотипом с повышенной вирулентностью и способностью вызывать тяжелые (с частотой летального исхода до 45%) септические состояния [7]. В отношении синегнойной палочки наблюдается смена преобладавшего еще 10 лет назад ST235 сиквенс-типом ST654 (13,5 и 36% изолятов соответственно). В течение ограниченного периода времени у пациентов из Московской области и не имевших истории международных поездок до их поступления в больницу были выделены 5 из 9 известных международных клонов высокого риска *A. baumannii*. Проведенный анализ выявил гетерогенность популяций ESKAPE-патогенов и показал, что даже в пределах одной линии патогенные изоляты могут иметь отличительные особенности, сформировавшиеся в процессе динамических эволюционных изменений. Все эти примеры свидетельствуют о наличии значительных реальных угроз для здоровья населения и системы здравоохранения и крайней важности мониторинга штаммов микроорганизмов для прогноза развития ситуации в стационарах.

Важный резервуар распространения возбудителей инфекционных заболеваний человека — сельскохозяйственные животные и пищевая продукция животного происхождения. По международным экспертным оценкам 60–80% производимых антибиотиков используется в сельском хозяйстве и ветеринарии для лечения, в качестве стимуляторов роста, в кормовых добавках, при этом на сегодняшний день не существует эффективных мер контроля пищевых продуктов за содержанием всех используемых антибиотиков. В результате многолетнего сотрудничества Центрального НИИ Эпидемиологии и ФАО 12 декабря 2022 г. Центральный НИИ Эпидемиологии был назначен 9-м референс-центром ФАО в мире по устойчивости к противомикробным препаратам в пищевой продукции и сельском хозяйстве с целью сбора, характеристики и анализа гено- и фенотипических детерминант резистентности микроорганизмов, выделенных из пищевой продукции, определения остаточного количества антибиотиков в пищевой продукции, оказания научно-методической помощи в организации исследований в России и сопредельных государствах Восточной Европы, Закавказья и Центральной Азии (ВЕЗЦА) — республиках Армения, Беларусь, Казахстан, Таджикистан и Кыргызской Республике.

За период наблюдений (2018–2023 гг.) для исследований антибиотикорезистентности бактерий в Референс-центр Роспотребнадзора по УПП в пищевой продукции поступило 7317 бактерий, выделенных на территории России и сопредельных государств. Из них 5674 бактерии были устойчивыми хотя бы к одному классу противомикробных препаратов, а 1547 бактерий обладали множественной резистентностью к трем группам антибиотиков и более. Основным источником выделения резистентных микроорганизмов, поступивших в Референс-центр Роспотребнадзора, была кулинарная продукция (37,6%) и птицепродукция (32,3%). Обсемененными антибиотикорезистентными бактериями также оказались мясная (12,6%), молочная (8,5%), рыбная (3,5%) и кондитерская (2,6%) продукция.



Основными патогенными антибиотикорезистентными микроорганизмами, выявляющимися в пищевой продукции и продовольственном сырье в 2018–2022 гг., являлись *Salmonella* spp. (46,1%) и *S. aureus* (26,0%).

Анализ динамики противомикробной резистентности к антибиотикам бактерий рода *Salmonella* ($n$ = 3371) по годам в 2018–2021 гг. выявил рост устойчивости к антибиотикам фторхинолоновой группы с 18,4 до 62,0% с последующим снижением данного показателя до 49,2% в 2022 г. Также в 2018–2020 гг. наблюдалось увеличение доли резистентных к бета-лактамным антибиотикам сальмонелл до 55,1% и последующее снижение их доли до 27,8% к 2022 г. С начала мониторинга устойчивости сальмонелл к аминогликозидным антибиотикам доля устойчивых культур снизилась с 48,3% в 2018 г. до 10,8% в 2020 г., а затем наблюдался рост доли резистентных изолятов сальмонелл до 27,8% к 2022 г. К антибиотикам из группы тетрациклинов доля резистентных сальмонелл резко сократилась с 85,3% в 2018 г. до 6,2% в 2020 г. Однако в 2021 г. наблюдался резкий рост резистентных сальмонелл до 49,8% и последующее снижение данного показателя до 27,8% к 2022 г. Вызывает беспокойство появление в 2020 г. изолятов рода *Salmonella*, устойчивых к колистину, — 9,4%. В последующие годы наблюдается медленное снижение колистин-резистентных сальмонелл до 4,7%. Стоит отметить, что за пятилетний период эпидемиологического надзора за сальмонеллами в пищевой продукции наблюдается снижение доли резистентных культур к бета-лактамам, фторхинолонам, тетрациклинам и колистину и увеличение доли резистентных культур к аминогликозидным антибиотикам и триметоприм/сульфаметоксазолу.

В то же время на фоне общей тенденции к снижению доли резистентных изолятов рода *Salmonella* наблюдается рост MDR сальмонелл. Так, количество MDR культур сальмонелл за 2018–2022 гг. выросло более чем в 2 раза — с 22,8% в 2018 г. до 46,9% в 2022 г. Полногеномные исследования (Whole genom sequencing, WGS) MDR изолятов сальмонелл ($n$ = 896) показали наличие у них детерминант резистентности ко всем основным классам противомикробных препаратов: аминогликозидам (98,9%), тетрациклинам (73,9%), сульфаниламидам (69,5%), триметоприму (50,9%), бета-лактамам (40,0%) и другим группам антимикробных соединений. Основными сиквенс-типами *Salmonella* spp., выявленными на территории России и в странах ВЕЗЦА в 2018–2022 гг., были ST11, ST32 и ST34. Доминирующим сиквенс-типом, выявленным на территории всех стран — участниц мониторинговых исследований, был ST32 серотип Infantis и ST11 серотип Enteritidis.

Пятилетний мониторинг за динамикой чувствительности к противомикробным препаратам культур *S. aureus* показал волнообразный профиль антибиотикорезистентности этих микроорганизмов. Так, доля метициллинрезистентных культур *S. aureus* (MRSA), выделенных из пищевой продукции, варьировала от 53,5% в 2018 г. до 56,3% в 2022 г. с самым высоким показателем 81,4% изолятов MRSA в 2020 г. В 2020 г. также отмечали максимальные количества устойчивых бактерий *S. aureus* к тетрациклинам (16,9%), аминогликозидам (16,9%), фторхинолонам (6,2%) и минимальные показатели резистентных *S. aureus* к макролидам и линкозамидам (7,4%). В 2021 г. доля резистентных культур снизилась ко всем группам антибиотиков, за исключением макролидов и линкозамидов: был отмечен самый высокий процент устойчивых бактерий к этим антибиотикам — 16,8%. В 2022 г. выявлена продолжающаяся тенденция к снижению доли антибиотикорезистеных *S. aureus* ко всем исследованным группам антибиотиков, за исключением тетрациклинов: доля резистентных культур золотистого стафилококка увеличилась с 8,7 до 9,3%. Стоит отметить, что среди резистентных культур 81,4% были MRSA, а доля резистентных изолятов к ванкомицину (VRSA) была низкой на протяжении всего периода наблюдений: 3,4% в 2018 г. и 0,3% в 2022 г., в 2019–2021 гг. VRSA не выявлено.

Количество MDR культур *S. aureus* также носило волнообразный характер: минимальное количество MDR культур было выявлено в 2019 г. (0,7%), максимальное — в 2020 г. (16,8%). Затем наблюдалось снижение доли MDR изолятов *S. aureus* до 8,7% в 2022 г. WGS исследования MDR изолятов *S. aureus* ($n$ = 200) показали наличие у них детерминант резистентности ко всем основным классам противомикробных препаратов, в том числе бета-лактамам (87,0%), макролидам (36,5%) и тетрациклинам (29,0%). Основными сиквенс-типами *S. aureus*, выявленными на территории России и стран ВЕЗЦА в 2018–2022 гг., были культуры MRSA, относящиеся к сиквенс-типам ST11 (41,0%), ST15 (9,1%) и ST5 (8,1%).

Полученные данные доказывают, что сельскохозяйственные животные, продовольственное сырье и пищевая продукция могут выступать в качестве резервуара накопления и вектора распространения антибиотикорезистентных бактерий, несущих различные детерминанты антибиотикорезистентности и вирулентности, что влечет негативное воздействие и угрозу для здоровья человека.

С целью обеспечения своевременной и адекватной диагностики, проведения эпидемиологического надзора и предупреждения широкого распространения наиболее значимых механизмов УПП Центральным НИИ Эпидемиологии ведутся разработки наборов реагентов для определения генетических маркеров резистентности на основе метода ПЦР [8–10]. Уже созданы наборы реагентов для определения маркеров метициллин-резистентных стафилококков, генов приобретенных ОХА-карбапенемаз ацинетобактеров, мутаций в ДНК *M. genitalium*, выявления генов приобретенных карбапенемаз у грамотрицательных бактерий непосредственно в биологическом материале, определения генов устойчивости к ванкомицину у энтерококков в бактериальных культурах.

На основе собственной ферментной базы специалистами Центрального НИИ Эпидемиологии разработаны наборы реагентов для выявления генов антибиотикорезистентности микроорганизмов методом петлевой изотермической амплификации (LAMP, loop-mediated isothermal amplification), отличающимся большой скоростью реакции (до 40 мин) [11]. При помощи данной технологии уже создана тест-система для определения MRSA в биологическом материале, с целью выявления грибковых инфекций разработаны наборы реагентов по детекции и дифференциальной идентификации отдельных видов патогенных грибов, в частности *Candida auris* и *Aspergillus niger* [12].

Также ведется разработка новых эффективных методик выявления нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе основанных на применении систем направленного редактирования генома CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, короткие палиндромные повторы, расположенные группами, равномерно удаленными друг от друга, — Cas; CRISPR-associated, белки, ассоциированные с CRISPR), с целью создания тест-систем нового поколения. В этом плане разработаны прототипы тест-систем по выявлению генов антибиотикоустойчивости *P. aeruginosa* и *S. aureus*, способных определять ультранизкие количества (единичные копии, до 10 копий в реакции) генов антибиотикорезистентности у бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в нуклеиновых кислотах, выделенных из клинического материала.

В качестве научно-практической перспективы предполагается создание системы мониторинга распространенности резистентных штаммов и генетических детерминант резистентности в медицинских организациях с непрерывным слежением за циркулирующими в России и странах ВЕЗЦА геновариантами основных возбудителей болезней пищевого происхождения, обладающих устойчивостью к противомикробным препаратам. В плане динамического наблюдения за микроэволюционными изменениями, происходящими в геномах возбудителей, с оценкой их эпидемиологического значения целесообразно проведение сравнительных исследований по генотипированию изолятов микроорганизмов, выделенных, с одной стороны, от пациентов и из больничной среды, с другой — из пищевой продукции, объектов производственной среды пищевой промышленности, а также сельскохозяйственных животных и кормов для них. Адаптация цифровых программных продуктов для молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных болезней (VGARus) с созданием современных баз данных по наиболее актуальным условным патогенам в целях мониторинга антибиотикорезистентности на территории России и стран ВЕЗЦА позволит улучшить эпидемиологический надзор за УПП в отношении анализа частоты формирования и распространенности устойчивых форм основных возбудителей инфекционных заболеваний человека, а также разработать программы по преодолению антибиотикорезистентности в России.

Резистентность вызывает ухудшение тяжести клинической картины у пациентов, повышенные показатели летальности, длительные сроки выздоровления, возникновение рецидивирующих инфекций и повышение сопутствующей нагрузки на здравоохранение. Серьезную проблему в клинике представляют инфекции, вызываемые карбапенем-резистентными бактериями, прежде всего *K. pneumoniae*, при лечении которых очень важна оценка сопутствующих рисков и правильность эмпирической терапии. Целесообразно оценивать индивидуально каждого отдельного пациента на наличие факторов риска, в частности длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии и резистентность к карбапенемам, желательно методами экспресс-ПЦР-диагностики.

При терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, назначаются полимиксины, цефтазидим/авибактам, цефидерокол и меропенем/ваборбактам. Согласно последним данным, показатель эффективности цефтазидима/авибактама при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными *K. pneumoniae*, составлял 85%, а при высоких дозах карбапенема с колистином — только 40%, высокие же дозы карбапенемов с аминогликозидом — 48%. При инфекциях, вызванных продуцентами металло-бета-лактамаз, применяется цефтазидим/авибактам в сочетании либо с азтреонамом, либо с цефидероколом. При этом при исследовании инфекционных заболеваний дыхательных путей доказано, что разницы в показателях летальных исходов и развитии ИВЛ-ассоциированной пневмонии при терапии продолжительностью 7 и 14 дней не отмечалось. Также не было разницы при терапии длительностью 8 и 15 дней в случаях послеоперационного перитонита, если одновременно проводился контроль источника инфекции, в том числе у пациентов с ослабленным иммунитетом.



Применение цефидерокола доказывает его превосходство над препаратами сравнения при ИМП и сопоставимую активность при пневмониях. В одном из масштабных исследований была продемонстрирована повышенная летальность в группе цефидерокола, но оказалось, что это было обусловлено бóльшим включением в данную группу пациентов с септическим шоком, связанным с инфекциями, вызванными *A. baumannii*.

Меропенем/ваборбактам предпочтителен с точки зрения клинической эффективности по сравнению с альтернативными препаратами. Хотя в исследовании этого антибиотика в группы сравнения было включено незначительное количество пациентов (порядка 30–40 человек), разница в эффективности была слишком очевидной. Также имеются данные об эффективности меропенем/ваборбактама по сравнению с цефтазидимом/авибактамом при терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, — значительной разницы в смертности не было, но выявлена тенденция к развитию резистентности в группе цефтазидима/авибактама.

Таким образом, польза терапии современными противомикробными препаратами последних поколений очевидна. Комбинированная терапия при этом не имеет явных преимуществ над монотерапией. В этой связи при борьбе с УПП необходим комплексный подход с учетом мер борьбы с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, стратегии контроля антимикробной терапии, а также включением в лечение тяжелых инфекций, вызванных карбапенем-резистентными патогенами, современных противомикробных препаратов последнего поколения [13, 14].

## COVID-19 и антибиотикорезистентность

Согласно рекомендациям ВОЗ и временным методическим рекомендациям Минздрава России, пациентам с новой коронавирусной инфекцией не должны назначаться антибиотики. При этом необходимо четко осознавать, что эмпирическое назначение антибиотиков не означает «слепое» назначение, и при выборе препарата необходимо руководствоваться данными по преимущественно циркулирующим возбудителям в зависимости от региона.

Основными возбудителями бактериальных осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii* и MSSA. Бактериальные осложнения необходимо лечить в соответствии с клиническими рекомендациями, имеющимися в России. Так, препаратами выбора у пациентов с острыми бактериальными инфекциями дыхательных путей могут быть незащищенные аминопенициллины, а также макролиды в качестве альтернативы, а при наличии факторов риска — амоксициллин / клавулановая кислота и фторхинолоны 3–4-го поколения соответственно [15–18].

Необходимо отметить, что пандемия COVID-19 во всем мире повлияла на распространение инфекций, вызванных полирезистентными бактериями. Так, при совершенно четкой рекомендации ВОЗ не назначать антибиотики пациентам с легким и среднетяжелым течением COVID-19 при отсутствии клинического подозрения на бактериальную инфекцию, по данным Европейского бюро ВОЗ, антибиотики получали 75% пациентов с COVID-19, тогда как сопутствующая бактериальная инфекция развивается примерно у 15% пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, что полностью согласуется с данными Временных методических рекомендаций по профилактике COVID-19 Минздрава России, в которых указано, что вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов [19]. Кроме того, в электронных изданиях сообщалось, что 68,9% пациентов с COVID-19 рассказали об использовании антибиотиков до госпитализации с уровнем самолечения 33,0%, продажи противомикробных препаратов для системного использования в 2020 г. возросли по сравнению с 2019 г. в денежном выражении почти на 50%.

Нерациональное применение антибиотиков в период пандемии привело к доминированию в микробном пейзаже культур, выделенных в госпиталях для лечения больных с COVID-19 (окружающая среда, биологический и аутопсийный материал), микроорганизмов группы ESKAPE (69,8%), в частности *Staphylococcus* (17,5%), *Klebsiella* spp. (12,1%), *Escherichia coli* (6,8 %) и *Acinetobacter* spp. (5,9%).

## Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и неонатологии

В системе Минздрава России создано 12 референс-центров по отдельным отраслям медицинской деятельности. Один из них — центр, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все центры активно сотрудничают с региональными лабораториями, оснащенными благодаря мероприятиям по модернизации лабораторной и инфекционной службы всем необходимым высокотехнологичным оборудованием для проведения современных микробиологических исследований, включая молекулярные методы. Всего было оснащено более 140 региональных лабораторий, таким образом, они стали опорными в системе мониторинга за антибиотикорезистентностью в России.

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на протяжении многих лет занимается изучением устойчивости основных возбудителей оппортунистических инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии, поэтому для специалистов учреждений родовспоможения эта проблема не нова. Центр является головным учреждением в трехуровневой системе родовспоможения и активно сотрудничает с перинатальными центрами. До недавнего времени полирезистентные микроорганизмы из группы ESKAPE-патогенов выявлялись не так часто, а сейчас далеко не редкость, когда у одной пациентки выделяют всех представителей этой группы. Кроме того, в области акушерства и неонатологии есть специфичные микроорганизмы, которые для новорожденных детей являются причиной неонатальных инфекций, а иногда и для беременных женщин, вызывая до- и послеродовые осложнения, — это коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus agalactiae*, а также грибы *C. albicans* и *Malassesia furfur*. Специалистами нашего центра на протяжении 25 лет ведется мониторинг за инфекциями, вызванными *S. agalactiae*, и видно, как нарастает его устойчивость к антимикробным препаратам; мониторинг проводится за дрожжевыми грибами как у женщин, так и новорожденных.

Еще один важный момент в акушерстве — то, что далеко не все антимикробные препараты можно использовать для лечения и многие из них являются препаратами off-label, т.е. зарегистрированными лекарственными препаратами, которые по показаниям, дозировке, лекарственным формам и путям введения в организм не соответствуют утвержденной инструкции. При этом, к сожалению, антибиотики являются одной из наиболее применяемых групп лекарственных средств во время беременности, лидируют при этом макролиды и бета-лактамы. Для предотвращения или снижения риска неблагоприятных последствий во время беременности как для матери, так и плода и новорожденного нередко требуется проведение эффективной антибактериальной терапии или антибиотикопрофилактики в родах.

В настоящий момент в Референс-центр Минздрава России по предупреждению распространения биологических угроз, функционирующий на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Референс-центр) поступают не только информация о пациентах с тяжелой инфекционной патологией, но и выделенные у них штаммы резистентных микроорганизмов, проводятся верификация исследований, выполненных в региональных лабораториях, и углубленное изучение штаммов, в том числе с применением полногеномного секвенирования. С момента утверждения Референс-центра из регионов России получено 3549 штаммов различных микроорганизмов, в том числе из группы ESKAPE-патогенов, с различным профилем антибиотикорезистентности. Ведутся работы при помощи полногеномного секвенирования по изучению возможных механизмов резистентности микроорганизмов, клональной принадлежности и их распространения, сиквенс- и серотипирование.

Кроме того, в Референс-центре активно разрабатываются тест-системы для детекции генов антибиотикорезистентности, детекции дрожжевых грибов, возбудителей внутриутробных и госпитальных инфекций. Разработана автоматизированная система принятия врачебных решений для персонализированного лечения матерей и новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, вызванными мультирезистентными штаммами микроорганизмов.

Таким образом, знание об уровне антибиотикорезистентности наиболее значимых микроорганизмов становится необходимым для лечения инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии [20, 21].

## Микробиота и антибиотикорезистентность

Любая экологическая ниша, которая обеспечивает размещение большого количества разнообразных бактерий, потенциально может служить резервуаром генов резистентности к антибиотикам. Микробиота кишечника, кожи и других биотопов человека — не исключение [22]. По сути, человек и высшие животные представляют собой не организмы, а надорганизменные системы, включающие в себя, кроме макроорганизма, микробиоту его желудочно-кишечного тракта — внутреннюю экологию, или эндоэкологию [23]. В частности, микробиота кишечника человека состоит из высокой плотности анаэробов низкой патогенности ($10^{12}$–$10^{13}$) и низкой плотности малопатогенных аэротолерантных бактерий (энтеробактерии, энтерококки — $10^{8}$–$10^{9}$).

Долгие годы в классической микробиологии разумные взаимодействия между бактериями не рассматривались всерьез, каждая бактерия воспринималась как отдельная клетка с независимым от других поведением. В работах E.P. Greenberg впервые описаны механизмы взаимодействия бактерий друг с другом, а также в 1994 г. автором был предложен термин «quorum sensing» (способность микроорганизмов общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов) [24]. Одним из примеров микробиоты являются биопленки, представляющие собой организованные сообщества бактерий на основе внеклеточного матрикса собственного производства. Как следствие формирования биопленки, бактерии в ней существуют в гетерогенной среде, более того, бактерии в разных областях биопленки могут выполнять разные функции, что придает группе микроорганизмов признаки общества. Благодаря биопленке часть субпопуляции бактерий защищена от неблагоприятных для них воздействий окружающей среды [25].

Немаловажным фактором защиты микробиоты кишечника выступают короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Доказано, что физиологические концентрации КЦЖК ингибируют рост микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae in vivo* и *in vitro*. В эксперименте оценивалось влияние *in vivo* физиологической смеси КЦЖК на рост *K. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis* в условиях нейтрального (7,0) и слабокислого (5,75) pH. В результате ингибирование микроорганизмов происходило только при наличии КЦЖК в сочетании со слабокислым pH=5,75 (слепая кишка), т.е. метаболическое ингибирование *Enterobacteriaceae* spp. в толстом кишечнике носило pH-зависимый характер [26]. Немаловажным аспектом является роль *Proteobacteria* в составе микробиома, что, как недавно было показано, ассоциировано с рисками отторжения органа при трансплантации печени [27].

## Проблемы разработки новых противомикробных препаратов

Сегодня портфолио антибиотиков довольно скудное, а производить новые препараты крайне сложно. На июнь 2019 г. лишь 42 антибиотика находилось в разработке, из которых лишь каждый четвертый представляет новый класс препарата или имеет новый механизм действия. Несмотря на то что довольно легко найти мишени для действия антибиотиков путем секвенирования геномов большого количества бактерий и вещества, которые убивают бактерии, в то же время крайне трудно определить именно те из них, которые, убивая бактерии, безопасны для человека.

Время с момента открытия до получения одобрения нового антибиотика может измеряться десятилетиями (для оксазолидинонов — 40 лет, анти-MRSA цефалоспоринов — 50 лет). Помимо времени, стоимость создания нового противомикробного препарата в целом вне зависимости от цены его реализации в аптечной сети составляет 1,0–1,5 млрд долл. Получение одобрения нового препарата сопровождается обязательствами проведения пострегистрационных исследований. В педиатрии, например, на это необходимо 50–60 млн долл. Учитывая, что продажи антибиотика могут приносить до 25 млн долл. в год, с точки зрения бизнес-решения инвестирование в создание новых антибиотиков крайне невыгодно.



Так называемый парадокс антибиотиков заключается в том, что если создан плохой антибиотик, его применение будет ограничено, а если создан хороший антибиотик — его применение будет ограничено еще сильнее. Фармацевтика США фокусируется на ряде факторов при создании новых антибиотиков, таких как новый механизм действия, нужный спектр действия и отсутствие перекрестной резистентности, простота применения с преимущественным пероральным приемом и др. Следует иметь в виду, что не все потенциальные препараты подлежат дальнейшей разработке вследствие специфических ограничений, например: ингаляционные формы препаратов, комбинации соединений с целью синергизма действий, антибиотики узкого спектра действия. Данные вопросы не лежат в плоскости решений регуляторных органов, но именно последние могут в самом начале озвучить ключевые вопросы при создании нового препарата: кто получит пользу от нового препарата, как выявить эту группу, каков будет итоговый результат [28–30].

В настоящее время в мире насчитывается целый ряд одобренных с 2005 по 2019 г. антибиотиков против грамположительных возбудителей. Оценивая характеристики этих препаратов, необходимо учитывать их бактерицидную активность, период полувыведения, активность в отношении MRSA и MSSA, возможность применения в пероральной и внутривенной форме.

Один из новых препаратов, оритаванцин, имеет комбинированный механизм действия — ингибирование двух ключевых этапов синтеза клеточной стенки и нарушение целостности бактериальной мембраны, а также длительный период полувыведения. Данный препарат также обладает более низкой минимальной подавляющей концентрацией (МПК) в отношении стафилококков, стрептококков и энтерококков по сравнению с ванкомицином, даптомицином и линезолидом. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований третьей фазы, оритаванцин не уступал по эффективности ванкомицину, при этом его режим приема в виде одной дозы 1 раз/нед выгодно отличается от режима дозирования ванкомицина в отношении грамположительной флоры.

Еще один препарат — лефамулин с механизмом действия на бактериальную рибосому с последующим подавлением синтеза бактериальных белков, имеющий высокую активность в отношении стрептококков и стафилококков. Препарат характеризуется хорошим проникновением в альвеолярную ткань. В исследовании второй фазы при инфекциях кожи и мягких тканей лефамулин в дозе 100 мг показал хороший эффект по сравнению с ванкомицином. Также препарат сопоставим по активности и безопасности с моксифлоксацином при внебольничной пневмонии. Лефамулин является, таким образом, первым плевромутилином для системного применения, который может использоваться коротким курсом в виде внутривенной или пероральной эмпирической монотерапии.

Омадациклин — тетрациклин нового поколения, который на данный момент не подвержен механизмам резистентности патогенов ввиду модификации молекулы препарата. Он может применяться перорально и внутривенно, обладает длительным периодом полувыведения, стабильным показателем площади под фармакокинетической кривой, низкой МПК для стафилококков, энтерококков и стрептококков. При внебольничной пневмонии не отмечалось разницы в его эффективности и безопасности по сравнению с моксифлоксацином.



Далбаванцин в исследовании третьей фазы сравнивался с комбинацией ванкомицина и линезолида и не уступал им в эффективности при инфекциях мягких тканей. В другом исследовании сравнивались режимы терапии далбаванцином в одной и двух дозах, и в обоих случаях была продемонстрирована его эффективность. Препарат имеет высокую степень связывания с белками плазмы и может применяться 1 раз/нед, учитывая его период полувыведения. Показания к назначению далбаванцина — инфекции кожи и мягких тканей, но потенциально в дальнейшем он может применяться при инфекциях кровотока, костей и суставов, клостридиальной инфекции и эндокардите.

При выборе антибиотика в отношении MRSA нужно учитывать локализацию инфекции, останавливая выбор на соответствующем эффективном антибиотике в каждом конкретном случае. Также следует учитывать характеристики пациента — состояние почек, необходимость перорального приема и более ранней выписки либо возможность вообще избежать госпитализации, риск инфекции, вызванной *C. difficile* [31].

## Роль микробиологических и молекулярно-биологических методов диагностики в определении антибиотикорезистентности

Сложность и длительность микробиологических методов диагностики в клинической практике — важные факторы, повышающие риск летального исхода у пациентов. Роль бактериологов заключается в том, чтобы обеспечить определение чувствительности и представление результатов клиницистам, а также представить рекомендации по терапии инфекций. Бактериологи также несут ответственность за быструю выдачу результатов и информирование клиницистов, подготовку сводных отчетов о чувствительности и, кроме того, являются полноправными членами группы или комитета по контролю антимикробной терапии, отвечая за все аспекты, связанные с лабораторией.

Антибиотик, очаг инфекции, патофизиология пациента и возбудитель инфекции с МПК представляют собой сложный пазл. Лаборатория должна не только выдавать категорию чувствительности (чувствительный, умеренно-чувствительный и резистентный), но и обеспечивать точную идентификацию и определение МПК, выявлять механизмы и гены резистентности и, возможно, тестировать комбинации антибиотиков. Таким образом, результаты работы бактериологов влияют на такие аспекты лечения, как дозирование, периодическая оценка и коррекция антибактериальной терапии [32].

Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводится с помощью фенотипических или генотипических методов. Первый — на основе определения МПК. Фенотипические автоматизированные градиентные тесты должны «калиброваться» по референтному методу определения МПК. Пограничное значение — показатель, который заранее определяется специальным комитетом. Во многих странах применяются стандарты Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), тогда как в ряде других это могут быть критерии Центрального НИИ эпидемиологии клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). Пограничные значения стандартизированы.

До 2018 г. умеренно-чувствительные изоляты рассматривались как «серая» зона, когда мы не знали, что происходит со штаммом, и лучше либо не применять препарат, либо повысить его дозу, т.е. была некая неопределенность. С 2019 г. эти понятия были пересмотрены: как и прежде, ничего не изменилось для резистентной и чувствительной популяции, тогда как умеренно-чувствительные изоляты теперь относятся к категории чувствительных, но клиницист при этом должен назначать препарат с увеличенной экспозицией.

Немаловажный момент — адекватное использование антимикробных препаратов. Стартовая эмпирическая терапия адекватна, если антибиотик, назначенный пациенту в первые 24 ч с момента установления диагноза бактериальной инфекции, эффективен в соответствии с критериями чувствительности. Чем позже бактериолог предоставит данные, тем дольше будет продолжаться эмпирическая терапия, а если она неправильная, то отсутствует ее целесообразность. При назначении неадекватной терапии растет летальность пациентов и продолжительность госпитализации.

Для выбора адекватной терапии всегда необходимо основание. В связи с ростом доли полирезистентных штаммов бактерий и грибов следует проводить раннюю диагностику, идентификацию и чувствительность, а также готовить отчет об эпидемиологических данных. Для этого нужно применять более быстрые микробиологические методы диагностики. Быстрые молекулярные методы можно применять на колониях (экспресс-тесты или фенотипические тесты для подтверждения сомнительных результатов) или на клинических образцах при скрининге. Экспресс-тесты помогают также определить механизмы и гены резистентности. MALDI-TOF-масс-спектрометрия является примером настоящей революции в плане скорости и точности получения результатов.

В случае отсутствия генов резистентности в полученных результатах очень важно взаимодействие бактериолога с клиницистом и определение традиционной антибиотикограммы. Также можно применять простые в использовании мультиплекс-ПЦР-системы, выдающие результат по идентификации и чувствительности в течение 1 ч [33].

Таким образом, антибиотикограмма — один из наиболее важных инструментов, влияющих на выбор антимикробной терапии. Крайне важно наличие экспертов в бактериологии, которые знают и применяют новые технологии, понимают клиническую значимость результатов из клинического образца и могут контактировать с клиницистами. Чем больше сложностей, тем больше необходимо адаптировать работу бактериологов, потому что они играют важную роль в ведении пациентов с инфекцией.

## Создание инновационных продуктов для выявления генов антибиотикоустойчивости в ультранизких концентрациях с применением системы CRISPR/Cas и петлевой изотермической амплификации (LAMP)

Для решения эпидемиологических задач по расшифровке вспышек инфекционных болезней, выявлению и идентификации возбудителя, а также детекции специфических бактериальных и вирусных генов необходимы разработка и внедрение в практику работы надзорных и мониторинговых служб современных технологий молекулярной эпидемиологии. Одна из таких технологий — использование элементов генетического редактирования системы CRISPR-Cas. Данная технология развивается достаточно эффективно в отношении создания средств лечения некоторых болезней, несмотря на ряд трудностей, связанных с возникновением непредвиденных мутаций. При углубленных исследованиях в области применения CRISPR-Cas системы было выяснено, что она может быть использована для тонких диагностических процедур при выявлении возбудителей инфекции у человека, а также их генотипирования [34, 35].

В ходе проведенных в Центральном НИИ Эпидемиологии исследований разработаны направляющие РНК, которые могут быть использованы в системах CRISPR-Cas12 в составе рибонуклеопротеиновых комплексов для выявления генов антибиотикоустойчивости (гена *blaVIM-2* у *P. aeruginosa*, гена *mecA* у *S. aureus* и гена *exoU*, кодирующего экзотоксин *P. aeruginosa*). Результаты работы показали, что рибонуклеопротеиновые комплексы CRISPR-Cas, сформированные на основе LbCpf1 из *Lachnospiraceae* и соответствующих направляющих РНК, обладают способностью ультрачувствительно выявлять единичные копии гена *blaVIM-2* у *P. aeruginosa*, гена *mecA* у *S. aureus* и гена *exoU*, кодирующего экзотоксин *P. aeruginosa*, в препаратах ДНК, выделенных из клинических образцов [36–38].

Важным результатом борьбы с пандемией стало создание новой для Центрального НИИ Эпидемиологии платформы для молекулярной диагностики с помощью одного из методов изотермической амплификации — LAMP. В данном подходе система из 4–6 праймеров обеспечивает высокую специфичность и лавинообразный рост накопления продуктов реакции. Полимераза с вытесняющей активностью дает возможность проводить реакцию при одной температуре. Время анализа при этом составляет всего 25–30 мин.

В настоящий момент в Центральном НИИ Эпидемиологии разработано и внедрено в производство 14 наборов реагентов на основе данной технологии: для выявления РНК вируса гриппа А, гриппа В, РНК SARS-CoV-2 одновременно по двум мишеням. На этапе внедрения в производство наборы реагентов для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, MRSA, *A. niger*; на этапе разработки набор реагентов для выявления ДНК *C. auris*. Все перечисленные наборы реагентов позволяют выявлять ДНК/РНК инфекционного патогена в течение 20–30 мин и адаптированы к наиболее распространенным моделям оборудования, которые используются в лабораториях, проводящих ПЦР-диагностику, в том числе российского производства.

Эти разработки направлены на ускорение развития генетических технологий, создают научно-технический задел для реализации широкого спектра научных и прикладных проектов, связанных с внедрением в сферу здравоохранения новых медицинских изделий.

## Заключение

Устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам приводит к возникновению угрозы жизни и потере здоровья людей, требует значительных материальных и трудовых ресурсов, а также снижает эффективность программ здравоохранения в целом. Необходимо повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью, включая: рациональное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств, в том числе средств защиты растений; совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью; обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности; изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности; разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений; совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом противомикробных препаратов, химических и биологических средств; обеспечение межведомственного взаимодействия и развитие международного сотрудничества в области предупреждения и ограничения распространения антимикробной резистентности.



## Дополнительная информация

**Источник финансирования**. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов**. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.Н. Стародубов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; В.В. Береговых — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием; Р.С. Козлов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Тутельян — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; С.В. Углева — написа-

ние и редактирование статьи, работа с редакцией журнала; С. Стефани — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; Дж. Рэкс — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Караулов — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; С.В. Сидоренко — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; М. Басетти — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; Т.В. Припутневич — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; И.О. Стома — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.В. Свидзинский — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; К. Экманн — разработка концепции исследования, руководство научным исследованием, написание текста статьи; А.И. Тюменцев — разработка концепции исследования, написание текста статьи; М.А. Тюменцева — разработка концепции исследования, написание текста статьи; А.Н. Преловская — разработка концепции исследования, написание текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утверждена распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р. [Strategiya preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoj rezistentnosti v Rossijskoj Federacii na period do 2030 goda. Utverzhdena rasporyazheniem Pravitel'stva RF ot 25 sentyabrya 2017 g. No. 2045-r. (In Russ.)]
2. O'Neill J (ed.). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommen-dations*. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Available from: http://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final paper with cover.pdf
3. Colebrook L. *Alexander Fleming (1881–1955)*. Biographical memoirs of fellows of the royal society; 1956. Vol. 2. P. 117–127.
4. Кветной И. *30 величайших открытий в истории медицины, которые навсегда изменили нашу жизнь. Жизни ради жизни. Рассказы ученого клоунеля*. — М.: АСТ, 2013. — С. 135. [Kvetnoj I. *30 velichajshih otkrytij v istorii mediciny, kotorye navsegda izmenili nashu zhizn'. ZHizni radi zhizni. Rasskazy uchenogo klounelya*. Moscow: AST; 2013. S. 135. (In Russ.)]
5. *Справочник по антимикробной терапии*. Вып. 3 / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. — Смоленск: МАКМАХ, 2013. — 480 с. [*Spravochnik po antimikrobnoj terapii*. Vyp. 3 / pod red. RS Kozlova, AV Dekhnicha. Smolensk: MAKMAH; 2013. 480 p. (In Russ.)].
6. *Информационный бюллетень ВОЗ Концепция «Единое здоровье»*. 23 октября 2023 г. [*Informacionnyj byulleten' VOZ Koncepciya "Edinoe zdorov'e"*. 23 oktyabrya 2023 g. (In Russ.)] Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/one-health
7. Chen HY, Jean SS, Lee YL, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacterales in Long-Term Care Facilities: A Global and Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:601968. doi: https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.601968
8. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2011. — Т. 13. — № 4. — С. 304–313. [Mironov KO, Platonov AE, Kozlov RS. PCR-based Identification and Serotyping of Russian *Streptococcus pneumoniae* Strains. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2011;13(4):304–313. (In Russ.)]
9. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, et al. Multicenter study of serotype distribution of Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114914. doi: https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914
10. Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., и др. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2020. — Т. 97. — № 2. — С. 113–118. [Mironov KO, Korchagin VI, Mikhailova YV, et al. Characterization of Streptococcus pneumoniae strains causing invasive infections using whole-genome sequencing. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Žhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020;97(2):113–118. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118
11. Акимкин В.Г., Петров В.В., Красовитов К.В., и др. Молекулярные методы диагностики новой коронавирусной инфекции: сравнение петлевой изотермической амплификации и полимеразной цепной реакции // *Вопросы вирусологии*. — 2021. — Т. 66. — № 6. — С. 417–424. [Akimkin VG, Petrov VV, Krasovitov KV, et al. Molecular methods for diagnosing novel coronavirus infection: comparison of loop-mediated isothermal amplification and polymerase chain reaction. *Problems of Virology* (*Voprosy Virusologii*). 2021;66(6):417–424. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.36233/0507-4088-86
12. AmpliSens. Available from: https://Www.Amplisens.Ru/Catalog/Geneticheskie-Markery-Antibiotikorezistentnosti
13. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2020. — № 65. — С. 5–6. [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65:5–6. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
14. Тимофеева О.Г., Поликарпова С.В. Локальный микробиологический мониторинг штаммов Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы // *Лабораторная служба*. — 2019. — Т. 8. — № 3. — С. 14–19. [Timofeeva OG, Polikarpova SV. Local microbiological monitoring of carbapenemases-producing Enterobacterales. *Laboratory Service*. 2019;8(3):14–19. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.17116/labs2019803114
15. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // *Русский медицинский журнал*. — 2014. — № 4. — С. 321–324. [Kozlov RS. Antimicrobial resistance as a real threat to national security. *Russian Medical Journal*. 2014;4:321–324. (In Russ.)]
16. Козлов Р.С. Устойчивость к антибиотикам как одна из основных проблем современного здравоохранения // *Вестник Росздравнадзора*. — 2017. — № 4. — С. 28–33. [Kozlov RS. Antibiotic resistance as one of serious problems facing the

public health today. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2017;4:28–33. (In Russ.)]
17. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A, et al. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):425–434. doi: https://doi.org/10.7326/M15-1840
18. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., и др. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2022. — Т. 24. — № 3. — С. 220–225. [Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.36488/cmac.2022.3.220-225
19. Временные методические рекомендации «профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf
20. Припутневич Т.В., Зубков В.В., Трофимов Д.Ю., и др. Эволюция технологий в микробиологии — ключ к формированию новых возможностей надзора и профилактики инфекций в родовспоможении // *Вестник РАМН*. — Т. 74. — № 6. — С. 364–370. [Priputnevich TV, Zubkov VV, Trofimov DYu, et al. The evolution of technologies in microbiology is the key to creating new opportunities for surveillance and prevention of infections in obstetrics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):364–370. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.15690/vramn1198
21. Shmakov RG, Prikhodko A, Polushkina E, et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4431–4437. doi: https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1850683
22. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 320 с. [Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.)]
23. Уголев А.М. *Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма*. — Л.: Наука, 1985. — 544 с. [Ugolev AM. *The evolution of digestion and the principles of the evolution of functions. Elements of modern functionalism*. Leningrad: Nauka; 1985. 544 p. (In Russ.)]
24. Greenberg EP. The new science of sociomicrobiology and the realm of synthetic and systems ecology. *The Science and Applications of Synthetic and Systems Biology*: Workshop Summary. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84461/
25. March JC, Bentley WE. Quorum sensing and bacterial cross-talk in biotechnology. *Curr Opin Biotechnol*. 2004;15(5):495–502. doi: https://doi.org/10.1016/j.copbio.2004.08.013
26. Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med*. 2019;216(1):84–98. doi: https://doi.org/10.1084/jem.20181639
27. Salimov UR, Stoma IO, Kovalev AA, et al. Gut microbiota might influence the risk of rejection after liver transplantation. *Journal of Liver Transplantation*. 2023;9(1):100140. doi: https://doi.org/10.1016/j.liver.2023.100140
28. Outterson K, Orubu ESF, Rex J, et al. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010–2020. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1183–1190. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciab612
29. Outterson K, Rex J.Global Pull Incentives for Better Antibacterials: The UK Leads the Way, in Applied Health Economics and Health Policy (2023). Available at: https://scholarship.law.bu.edu/faculty_scholarship/3435
30. Sertkaya A, Euraud J, Birkenbach A, et al. Analytical framework for examining the value of antibacterial products. Report to US DHHS. United States Department of Health and Human Services, 2014. Available at: http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2014/antibacterials/rpt_ antibacterials.cfm
31. Esposito S, Blasi F, Curtis N, et al. New Antibiotics for *Staphylococcus aureus* Infection: An Update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) and the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA). *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):742. doi: https://doi.org/10.3390/antibiotics12040742
32. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(2):106611. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106611
33. Bonomo C, Bonacci PG, Bivona DA, et al. Evaluation of the Effects of Heteroaryl Ethylene Molecules in Combination with Antibiotics: A Preliminary Study on Control Strains. *Antibiotics* (*Basel*). 2023;12(8):1308. doi: https://doi.org/10.3390/antibiotics12081308
34. Chen JS, Ma E, Harrington LB, et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 2018;360(6387):436–439. doi: https://doi.org/10.1126/science.aar6245
35. Gootenberg JS, Abudayyeh OO, Lee JW, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*. 2017;356(6336):438–442 doi: https://doi.org/10.1126/science.aam9321
36. Акимкин В.Г., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А. Система CRISPR-Cas для выявления гена антибиотикоустойчивости blaVIM-2 (металло-бета-лактамаза класс B VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2743861. Бюл. № 7 от 01.03.2021. [Akimkin VG, Tyumencev AI, Tyumenceva MA. Sistema CRISPR-Cas dlya vyyavleniya gena antibiotikoustojchivosti blaVIM-2 (metallo-beta-laktamaza klass B VIM-2) *Pseudomonas aeruginosa* v ul'tranizkih koncentraciyah. Patent RF No. 2743861. Byul. No. 7 ot 01.03.2021. (In Russ.)]
37. Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., и др. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена антибиотикоустойчивости mecA *Staphylococcus aureus* в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2782314. Бюл. № 30 от 25.10.2022. [Tyumencev AI, Tyumenceva MA, Prelovskaya AN, i dr. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya gena antibiotikoustojchivosti mecA *Staphylococcus aureus* v ul'tranizkih koncentraciyah. Patent RF No. 2782314. Byul. No. 30 ot 25.10.2022. (In Russ.)]
38. Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н., и др. Система CRISPR-Cas12 для выявления гена *exoU*, кодирующего экзотоксин системы секреции третьего типа, *Pseudomonas aeruginosa*, в ультранизких концентрациях. Патент РФ № 2791879. Бюл. № 8 от 14.03.2023. [Tyumencev AI, Tyumenceva MA, Prelovskaya AN, i dr. Sistema CRISPR-Cas12 dlya vyyavleniya gena *exoU*, kodiruyushchego ekzotoksin sistemy sekrecii tret'ego tipa, *Pseudomonas aeruginosa*, v ul'tranizkih koncentraciyah. Patent RF No. 2791879. Byul. No. 8 ot 14.03.2023. (In Russ.)]

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

***Углева Светлана Викторовна***, д.м.н., профессор [***Svetlana V. Ugleva***, MD, PhD, Professor]; **адрес**: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [**address**: 3a Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; **e-mail**: uglevas@bk.ru, **SPIN-код**: 8840-5814, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-1322-0155

***Стародубов Владимир Иванович***, д.м.н., профессор, академик РАН [***Vladimir I. Starodubov***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: starodubov@mednet.ru, **SPIN-код**: 7223-9834, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-3625-4278

***Береговых Валерий Васильевич***, д.т.н., профессор, академик РАН [***Valery V. Beregovykh***, PhD (Technical Sciences), Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: beregovykh@ramn.ru, **SPIN-код**: 5940-7554, **ORCID**: http://orcid.org/0000-0002-0210-4570

***Акимкин Василий Геннадьевич***, д.м.н., профессор, академик РАН [***Vasily G. Akimkin***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: vgakimkin@yandex.ru, **SPIN-код**: 4038-7455, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-4228-9044

***Козлов Роман Сергеевич***, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [***Roman S. Kozlov***, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: roman.kozlov@antibiotic.ru, **SPIN-код**: 5108-3071, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0001-8728-1113

***Тутельян Алексей Викторович***, д.м.н., член-корреспондент РАН [***Alexey V. Tutelyan***, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: bio-tav@yandex.ru, **SPIN-код**: 8150-2230, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-2706-6689

***Стефания Стефани***, профессор [***Stefania Stephani***, Professor]; **e-mail**: stefania.stefani@unict.it, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-1594-7427

***Джон Рэкс***, адъюнкт-профессор медицины [***John Rex***, Associate Professor of Medicine]; **e-mail**: john.rex@amr.solutions, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-3265-5872



***Караулов Александр Викторович***, д.м.н., профессор, академик РАН [***Alexander V. Karaulov***, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: drkaraulov@mail.ru, **SPIN-код**: 4122-5565, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-1930-5424

***Сидоренко Сергей Владимирович***, д.м.н., профессор [***Sergey V. Sidorenko***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: sidorserg@gmail.com, **SPIN-код**: 7738-7060, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-3550-7875

***Маттео Басетти***, д.м.н., профессор [***Matteo Basetti***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: matteo.bassetti@unige.it, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-0145-9740

***Припутневич Татьяна Валерьевна***, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [***Tatyana V. Priputnevich***, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: priput1@gmail.com, **SPIN-код**: 8383-7023, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-4126-9730

***Стома Игорь Олегович***, д.м.н., профессор [***Igor O. Stoma***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: igor.stoma@gmail.com, **SPIN-код**: 3791-9646, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-0483-7329

***Свидзинский Александр Владимирович***, д.м.н., профессор [***Alexander V. Svidzinsky***, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: alexander.swidsinski@charite.de, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-7071-0417

***Кристиан Экманн***, д.м.н. [***Christian Eckmann***, MD, PhD]; **e-mail**: c.eckmann@khmue.de, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-4516-0441

***Тюменцев Александр Игоревич***, к.б.н. [***Alexander I. Tyumentsev***, PhD in Biology]; **e-mail**: tymencev@cmd.su, **SPIN-код**: 5816-4642, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-0537-2586

***Тюменцева Марина Алексеевна***, к.б.н. [***Marina A. Tyumentseva***, PhD in Biology]; **e-mail**: tymenceva@cmd.su, **SPIN-код**: 1708-0751, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-3145-3702

***Преловская Анна Николаевна*** [***Anna N. Prelovskaya***]; **e-mail**: prelovskaya@cmd.su, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-2471-3844