УДК 579

Л.Ф. Миңнуллина, Э.Р. Шәйдуллина

АНТИМИКРОБ МАТДӘЛӘРГӘ КАРШЫ ТОРУЧАНЛЫК: ТАРАЛУ СӘБӘПЛӘРЕ ҺӘМ МЕХАНИЗМНАРЫ

Устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) представляет серьезную медицинскую и экономическую проблему. В первую очередь, это имеет большое значение для клинически значимых микроорганизмов. В статье приводится краткий обзор механизмов устойчивости и причин его распространения в глобальном масштабе. Внедрение АМП в терапию инфекционных заболеваний значительно увеличило скорость возникновения и распространения устойчивости у микроорганизмов. Проигрывание в «гонке вооружений» между резистентными микроорганизмами и человеком может привести к катастрофическим последствиям, откинув человечество назад во времени, когда даже самая банальная инфекция была практически неизлечимым заболеванием.

Ключевые слова: антимикробные препараты, механизмы антибиотикорезистентности, антибиотики.

1938 елдан кулланылышка кергән антимикроб матдәләр кешенең уртача гомер озынлыгын арттырып кына калмады, йогышлы авыруларга булган мөнәсәбәтне дә тамырдан үзгәртте. Бүгенге көндә арзан һәм нәтиҗәле антимикроб препаратлардан башка сәламәтлек саклау системасын хәтта күз алдына да китереп булмый. Әмма, антибиотикларны күпчелек инфекцияләрне дәвалауда куллана башлау, авыру кузгатучы микроорганизмнарда әлеге матдәләргә чыдамлылык (резистентлык) формалашу проблемасын да китереп чыгарды. Соңгы елларда исә бу күренеш пандемия төсен ала бара.

Бүгенге көндә чыдам штаммнар таралуның мөһим сәбәпләреннән берсе – антимикроб матдәләрне максатсыз куллану икәнлеге ачыкланды. 2015 елда Бөтендөнья сәламәтлек саклау оешмасы (БСО) үткәргән глобаль сораштыру мәгълүматларына караганда (12 илдән 9772 респондент катнашты), халыкның 64% ы (Россиядә 67%) антибиотиклар ярдәмендә грипп һәм салкын тиюне дәвалап булганлыгына ышана, ә 32% ы (Россиядә 26%) хәл яхшыру белән, дәвалау курсын тәмамламыйча, антибиотиклар куллануны туктатырга була дип саный икән [Обследование ВОЗ в странах ..., 2015].

Антибактериаль матдәләргә чыдамлылык медицина өчен генә түгел, бәлки икътисад өчен дә җитди проблема тудыра. Мультирезистент (берьюлы берничә антибиотикка чыдам булу) бактерияләр килеп чыгуга сәбәп тудырган авыруларны дәвалауга шактый күп вакыт сарыф ителә, ә бу, үз чиратында, хезмәт җитештерүчәнлеген киметә, дәвалау һәм диагностикага киткән чыгымнар күләмен арттыра. Соңгы мәгълүматларга кара-

ганда, антимикроб матдәләргә чыдамлылык Европада ел саен 2 049 442 авыру, 25000 үлем очрагының сәбәбе булып тора, һәм сәламәтлек саклауга өстәмә 1,5 млрд. € бүлеп бирүне таләп итә [The bacterial challenge: time to react, 2009]. АКШта исә мультирезистент бактерияләр барлыкка килүгә сәбәпче булган 2 млн. авыруга 23 000 үлем очрагы туры килә, ә сәламәтлек саклауга киткән өстәмә чыгымнар елына 20 млрд. $ тәшкил итә [Center for disease control and prevention, 2013]. Россиядә дә антимикроб матдәләргә резистентлык проблемасы, башка илләрдәге кебек үк, кискен тора. Әмма, чит илләрдән аермалы буларак, безнең илдә бактерияләрнең чыдамлылыгы таралуны күзәтү системасы җайга салынып бетмәгән әле.

Шулай итеп, амбулатор һәм госпиталь инфекцияләренең этиологик структурасын, аларны кузгатучы бактерияләрнең төрле антимикроб матдәләргә каршы торучанлыгын һәрдаим тикшереп тору актуаль бурычларның берсе санала. Бу – бактерияләр арасында еш кулланыла торган антибиотикларга резистентлык үсешен билгеләргә һәм төрле илләрдә кабул ителгән дәвалау стандартларын вакытында яхшыртырга мөмкинлек бирәчәк [Возрастающая угроза развития..., 2013].

Төп терминнар һәм антимикроб матдәләрнең кыскача тарихы. Антимикроб матдәләр дип бактерияләр, вируслар, микроскопик гөмбәләр һәм паразитларга тәэсир итүче матдәләрне атыйлар. «Антибиотик» терминының төгәл мәгънәсен алсак, бу – микроорганизмнар табигый юл белән синтезлаучы антимикроб матдәләр дигәнне аңлата. Мәсәлән, *Penicillium* ыруы күгәрек гөмбәләре бүлеп чыгарган пенициллин шушы категориягә карый. Ә химик юл белән табылган синтетик матдәләр, дөреслектә, антибиотик түгелләр, гәрчә халык телендә күптәннән «антибиотик» сүзенең синонимына әверелгән булсалар да. Синтетик матдәләргә, мисал өчен, хинолоннар карый [Aminov *et al.*, 2014, Hamilton *et al.*, 2016].

Антибиотикларга резистентлык – һәрвакытта да яңадан барлыкка килгән билге түгел, күпчелек бактерияләр теге яисә бу антимикроб матдәләргә карата табигый чыдамлылыкка ия. Әйтик, *Escherichia coli* (эчәклек таякчыгы) кебек грам-тискәре бактерияләрнең күпчелегенә пенициллинга карата табигый чыдамлылык хас. Чыннан да, микроорганизмнар арасында антимикроб матдәләргә каршы торучанлык күренеше антибиотиклар ачылганчыга кадәр үк таралган була. Бактерияләр меңләгән еллар дәвамында башка микроорганизмнар бүлеп чыгарган антимикроб матдәләр тәэсирендә яшәгән, шунлыктан резистентлык геннарының күпчелеге «антибиотиклар эрасы»на кадәр үк барлыкка килгән. Әмма, антимикроб матдәләрне контрольсыз һәм хаҗәтсез куллану резистентлык таралу тизлеген шактый арттыра. Сәламәтлек саклау һәм авыл хуҗалыгы өлкәләрендә антибиотикларны дөрес кулланмау (дәваланып бетмичә, антибактериаль препаратларны куллануны туктату;

антибиотикларны терлек массасын арттыру максатында куллану) әлеге проблеманы катлауландыра. Китерелгән таблицада төрле антимикроб матдәләрнең төп сыйныфлары һәм аларга карата резистентлык формалашу турында мәгълүмат китерелгән.

Антибиотикларның кулланылышка керүе һәм аларга резистентлык формалашу [Lewis, 2013]

Антибиотиклар сыйныфы (мисал)	Куллана башлау елы	Резистентлык турында беренче мәгълүмат (елы)
β-лактамнар (пенициллин)	1938	1945
Аминогликозидлар (стрептомицин)	1946	1946
Хлорамфениколлар (хлорамфеникол)	1948	1950
Макролидлар (эритромицин)	1951	1955
Тетрациклиннар (хлортетрациклин)	1952	1950
Рифампициннар (рифампицин)	1958	1962
Гликопептидлар (ванкомицин)	1958	1960
Хинолоннар (ципрофлоксацин)	1968	1968
Оксазолидиноннар (линезолид)	2000	2001

Антимикроб матдәләргә карата чыдамлылык механизмнары. Антимикроб матдәләргә каршы торуда микроорганизмнар төрле механизмнар куллана ала, шуларның иң таралганнарына түбәндәгеләр керә:

1. Антимикроб матдәләрне таркатырга яисә структураларын үзгәртергә сәләтле ферментлар бүлеп чыгару (мисал өчен, β-лактамнар һәм аминогликозидларны «бозучы» ферментлар);

2. Мембрананың үткәрүчәнлеген үзгәртү ярдәмендә антимикроб матдәнең күзәнәк эченә үтеп керүен булдырмау (макролидларга карата кулланыла);

3. Антимикроб матдәләрне күзәнәк эченнән актив суыртып торучы эффлюкс-системалар булу (сульфаниламидларга карата кулланыла);

4. Антибиотик тәэсир итәргә тиешле кушылманың структурасын үзгәртү (сульфаниламидларга карата кулланыла);

5. Метаболизм юлларын үзгәртү ярдәмендә (метаболик шунт) антибиотиклар тәэсирен компенсацияләү.

Әлеге механизмнар барлыкка килүнең ике төп юлы бар: беренчесе – эволюция барышында билгеле бер геннарда эчке сәбәпләр нәтиҗәсендә барлыкка килгән мутацияләр туплану, икенчесе – горизонталь күчеш (тугандаш булмаган организмнар арасында геннар алмашы) вакытында башка микроорганизмнардан кергән резистентлык геннарын үзләштерү. Антимикроб матдәләр эчке сәбәпләр нәтиҗәсендә барлыкка килгән мутацияләр нәтиҗәсендә барлыкка килгән штаммнарга карата селектив фактор ролен башкара, ягъни әлеге матдәгә сизгер бактерияләр популяциядән юкка чыга, ә «көндәшләреннән» котылган чыдамнары, башта азчылыкны тәш-

кил итсәләр дә, тиз арада үрчеп, тирәлектә тарала. Монда табигатьтәге күпчелек микроорганизм бергәлекләренең төрле төрләргә караучы бактерияләрдән торуын искә төшерү зарур. Димәк ки, төрле төргә караучы бактерияләр арасында геннар алмашы барлыгын истә тотып, билгеле бер антимикроб матдәгә чыдамлылык тиз арада төрле микроорганизмнар арасында таралырга мөмкин, дип әйтеп була.

Антимикроб матдәләргә резистентлыкның киң таралу сәбәпләре. Фармацевтик оешмаларның яңа антимикроб матдәләр эзләү һәм җитештерүгә кызыксынуы киму – авыр дәвалана торган инфекцияләр саны артуга китергән факторларның берсе булып тора. Мисал өчен, 2004 елда 15 иң эре фармацевтик компаниядә клиник тикшерүләр стадиясендәге препаратларның 1,6% ын гына антибиотиклар тәшкил иткән [Shlaes, 2010]. Кагыйдә буларак, антибиотиклар белән дәвалау курсы озакка сузылмый (туберкулезны дәвалау кебек кайбер искәрмәләрне санамаганда), ә бу исә, хроник авырулар вакытында кулланылган препаратлар белән чагыштырганда, антибиотиклар җитештерүне отышсызрак итә. Моннан тыш, яңа җитештерелгән антимикроб препаратлар, гадәттә, резерв төркемгә күчерелә һәм аннан иске препаратлар тәэсир итми башлагач кына чыгарыла. Мондый сәясәт резистент микроорганизмнар таралу тизлеген тоткарласа да, фармацевтик компанияләр керткән беренчел инвестицияләрнең нәтиҗәлелеген киметә [Fair, Tor, 2014].

Антимикроб матдәләргә чыдамлылык таралуның тагын бер сәбәбе булып антибиотикларны дөрес кулланмау тора. Монда табип белән киңәшмичә антибиотиклар куллану, кайбер препаратларның даруханәләрдә рецептсыз сатылуы һәм, шулай ук, антибиотиклар белән дәвалануны җиренә җиткереп башкармау керә. Мәсәлән, күпчелек пациентлар, җиңеллек сизү белән, дәвалану курсын ахырына җиткермичә, антибиотиклар куллануны туктата. Нәтиҗәдә авыру тудыручы микроорганизмнарның бер өлеше исән кала, ә антибактериаль матдәнең түбән концентрациясе эчке сәбәпләрдән барлыкка килгән мутацияләр ешлыгын арттыра, шулай итеп, башта әлеге матдәгә сизгер булган микроорганизмнар да ахырда аңа чыдамга «әверелә». Мәсәлән, фторхинолоннар бәвел юллары инфекцияләрен кузгатучы *E. coli* бактерияләрендә шундый мутацияләр ешлыгын арттыра [Hughes, Lindgren, 2003]. Һәм ниһаять, антибиотиклар куллану зарури булмаган пациентларны әйтелгән препаратлар белән дәвалау (ягъни табибларның, кирәкмәсә дә, антибиотиклар язып бирүе) да чыдамлылык таралу проблемасына үз өлешен кертә. Әйтик, АКШның авыруларны кисәтү һәм контрольда тоту үзәге (CDC) китергән мәгълүматларга караганда, АКШ табиблары язган рецептларның 1/3 өлеше үзләрен акламаган [Hamilton *et al.*, 2016].

Шулай итеп, микроорганизмнарның антимикроб матдәләргә чыдамлылыгы бөтендөнья сәламәтлек саклау системасы өчен

зур куркыныч тудыра. Мультирезистент авыру кузгатучы бактерияләр үлүчеләр санын һәм сәламәтлек саклауга тоткан чыгымнарны арттыра. Шунлыктан, фармацевтик компанияләрне яңа антимикроб матдәләр җитештерүгә юнәлтү һәм бу юнәлешне инвестицияләү һәрбер дәүләт өчен мөһим максатларның берсенә әверелергә тиеш. Моннан тыш, резистент штаммнарның таралуын даими күзәтеп тору, халык һәм медицина хезмәткәрләре арасында әлеге мәсьәләгә карата аңлату эшләре алып бару да мөһим. Глобализация процессы чыдам штаммнар таралуга киң мөмкинлекләр тудыра. Бары тик аек акыл һәм җентекләп уйланган план гына чыдам микроорганизмнар таралу куркынычын киметергә һәм резистентлыкның алга таба үсешен тоткарларга мөмкинлек бирәчәк.

Әдәбият

Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности // Всемирная организация здравоохранения, 2013. 130 с.

Обследование ВОЗ в странах свидетельствует о широко распространенном непонимании общественностью устойчивости к антибиотикам // Всемирная Организация Здравоохранения. 2015. Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/ru/#content.

Aminov R.I., Mackie R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes // FEMS Microbiol Lett. 2007. V. 271(2). P. 147–161.

Center for disease control and prevention // Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

Fair J.R., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21th century // Perspectives in medicinal chemistry. 2014. V. 6. P. 25–64.

Hamilton W.L., Wenlock R. Antimicrobial resistance: a major threat to public health // Cambrige Med J. 2016: doi:10.7244/cmj.2016.01.001.

Hughes D., Lindgren P.K. Mutation rate and evolution of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from patients with urinary tract infections // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47:3222. doi:10.1128/AAC.47.10.3222

Lewis K. Platforms for antibiotic discovery // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. V. 12(5). P. 371–387.

Shlaes D.M. Antibiotics: the perfect storm. New York: Springer. 2010. P. 1–7.

The bacterial challenge: time to react // European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. 54 p.

Мәкалә «2014–2020 елларга Татарстан Республикасы дәүләт телләрен һәм Татарстан Республикасында башка телләрне саклау, өйрәнү һәм үстерү» Дәүләт программасының 3.5.4. номерлы чарасын тормышка ашыру кысаларында нәшер ителә.

Миңнуллина Ләйлә Фәрваз кызы,
Казан федераль университеты аспиранты, Фундаменталь медицина һәм биология институтының кече гыйльми хезмәткәре

Шәйдуллина Эльвира Расил кызы,
Казан федераль университеты магистранты, Фундаменталь медицина һәм биология институтының техник-проектчысы