

Устойчивость к противомикробным препаратам при инфекциях, передаваемых половым путем: современные тенденции

А. А. ХРЯНИН

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Antimicrobial Resistance in Sexually Transmitted Infections: Current Trends

ALEKSEY A. KHRYANIN

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

В обзоре обсуждаются современные тенденции антибиотикорезистентности при бактериальных и протозойных инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП). Устойчивость к противомикробным препаратам при ИППП в последние десятилетия значительно увеличилась из-за чрезмерного и неправильного использования антибиотиков, чему способствуют миграция населения и высокая заболеваемость ИППП в мире. В то время как появившиеся штаммы *Neisseria gonorrhoeae*, резистентные к цефалоспорином, являются одной из наиболее важных проблем в мире, всё чаще регистрируются и другие патогенные ИППП, устойчивые к антибиотикам, например, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*. Среди исследователей вызывает особую тревогу появление мультирезистентных штаммов бактериальных ИППП. Возникший глобальный кризис в лечении — это итог пренебрежения и невнимания к неоднократным предупреждениям исследователей о появлении резистентных штаммов ИППП к имеющимся антибиотикам и смещению приоритетов фармацевтической промышленности, в результате чего новые разработки антибиотиков были практически полностью утрачены. Текущий портфель противомикробных препаратов не даёт повода для оптимизма, поскольку содержит мало новых антибиотиков, а большинство разработок находятся на ранних стадиях клинических испытаний. Эксперты предположили, что неудачи существующих схем лечения ИППП в значительной степени неизбежны и призвали к созданию совершенно новых классов противомикробных препаратов, для появления которых потребуется не одно десятилетие. В настоящее время имеется несколько многообещающих альтернативных стратегий лечения устойчивых к антибиотикам ИППП, в частности, перспективными направлениями являются применение фаговой терапии, антимикробных пептидов и гидролитических ферментов.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем; *Neisseria gonorrhoeae*; *Mycoplasma genitalium*; *Chlamydia trachomatis*; *Trichomonas vaginalis*; *Treponema pallidum*; антибиотик; резистентность

Для цитирования: Хрянин А. А. Устойчивость к противомикробным препаратам при инфекциях, передаваемых половым путем: современные тенденции. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (9–10): 93–101. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-93-101>.

Abstract

The review article discusses current trends in antibiotic resistance in bacterial and protozoal sexually transmitted infections (STIs). Antimicrobial resistance in STIs has increased significantly in recent decades due to the overuse and misuse of antibiotics, fueled by population migration and the high incidence of STIs worldwide. While emerging cephalosporin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae* are one of the most pressing problems in the world, other pathogenic STIs that are resistant to antibiotics, such as *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis*, are increasingly being reported. The emergence of multidrug-resistant strains of bacterial STIs is of particular concern for researchers. The emerging global crisis in STI treatment is the result of neglect and inattention to repeated warnings from researchers about the emergence of STI strains resistant to the existing antibiotics, as well as shifting priorities in the pharmaceutical industry, which limited the development of new antibiotics. The current antimicrobial portfolio does not provide cause for optimism, as it contains few new antibiotics, and most developments are in the early stages of clinical trials. Experts have suggested that the failure of existing STI treatment regimens is largely inevitable and have called for the creation of entirely new classes of antimicrobial drugs that would take decades to develop. Currently, there are several promising alternative strategies for the treatment of antibiotic-resistant STIs. The use of phage therapy, antimicrobial peptides, and hydrolytic enzymes are particularly promising directions.

Keywords: sexually transmitted infections; *Neisseria gonorrhoea*; *Mycoplasma genitalium*; *Chlamydia trachomatis*; *Trichomonas vaginalis*; *Treponema pallidum*; antibiotic; resistance

For citation: Khryanin A. A. Antimicrobial resistance in sexually transmitted infections: current trends. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2023; 68 (9–10): 93–101. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-9-10-93-101>.

© А. А. Хрянин, 2023

*Адрес для корреспонденции: Красный пр-кт, д. 52, Новосибирский ГМУ, г. Новосибирск, Россия, 630091.
E-mail: khryanin@mail.ru

© А. А. Khryanin, 2023

*Correspondence to: 52 Krasniy Prospect, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091 Russia.
E-mail: khryanin@mail.ru

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежедневно около 1 млн человек заражаются любой из четырёх излечимых инфекций, передаваемых половым путём (ИППП): хламидийная, гонококковая, сифилитическая и трихомонадная инфекции [1–7]. Хотя устойчивость к противомикробным препаратам при ИППП известна достаточно давно, появление мультирезистентных (устойчивых к трём антибиотикам) и экстрарезистентных (устойчивых к четырём и более лекарственным препаратам) штаммов — относительно недавнее явление. Например, об устойчивости *Neisseria gonorrhoea* к тетрациклину впервые исследователи сообщили в 1980-х гг., а об устойчивости возбудителя к ципрофлоксацину — уже в начале 2000-х гг. [8–10].

По официальным данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), среди 334 826 зарегистрированных случаев *N.gonorrhoea* в Соединённых Штатах Америки в 2012 г. были устойчивы к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину или их комбинации 33,4% отобранных изолятов. Кроме того, 1% штаммов *N.gonorrhoea* были устойчивы к цефиксиму, 14,7% — к ципрофлоксацину и 0,3% — к азитромицину [8–10].

В последнее время во всём мире отмечается растущая устойчивость к противомикробным препаратам при бактериальных и протозойных ИППП: *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum* и *Mycoplasma genitalium* [11–16]. Распространённость бактериальных и протозойных ИППП с лекарственной устойчивостью значительно отличается в разных регионах мира, но наиболее высокие уровни резистентности к противомикробным препаратам выявлены в странах с низким и средним уровнем дохода населения [17–21].

Причины возникновения антибиотикорезистентности достаточно сложны и, как правило, включают низкое качество медицинских услуг, высокое бремя инфекционных заболеваний, меньший контроль со стороны регулирующих органов, несоответствующую дозировку и использование противомикробных препаратов, а также низкий уровень знаний о рисках микробной резистентности. В частности, антибиотикопрофилактика при различных операционных осложнениях как в гинекологической, так и в урологической практике не должна включать антибиотики с максимально широким спектром действия, которые используются для лечения этих заболеваний. Антибиотики, применяемые для профилактики должны иметь узкий спектр активности, достаточный для охвата основных, но не всех вероятных возбудителей послеоперационных осложнений, при этом длительность антибиотикопрофилактики должна быть максимально короткой [22].

Важно отметить, что промышленно развитые страны также вносят значительный вклад в растущую лекарственную устойчивость, широко используя антибиотики в животноводстве и агрономии [8].

Устойчивость к антибиотикам возникла за последние несколько десятилетий, но за это время было разработано совсем немного новых противомикробных препаратов. Между 1930 г. и 1962 г. фармацевтическая промышленность представила 20 новых классов антибиотиков. С тех пор к противомикробному арсеналу были добавлены только четыре новых класса лекарственных средств, и большинство новых антибиотиков являются производными уже существующих лекарственных средств. Многие из них утратили эффективность, поскольку у бактерий развилась перекрёстная устойчивость к целым классам антибиотиков. Из 13 антибиотиков, одобренных Федеральным управлением по лекарственным средствам с 2004 г., ни один из них не был разрешён для лечения ИППП. Согласно анализу Независимого института, от подачи заявки до утверждения её Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) обычно проходит около 7–13 лет. Среди поданных заявок только около 8% доходят до фармацевтического рынка. Последние противомикробные препараты, которые нашли широкое применение при ИППП, появились на фармацевтическом рынке в 1993 г. [8].

Рассмотрим наиболее важные и распространённые бактериальные и протозойные ИППП, которые обладают в разной степени устойчивостью к противомикробным препаратам.

Инфекции, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*

Гонококковая инфекция и её устойчивость к противомикробным препаратам являются серьёзной глобальной проблемой здравоохранения. Согласно последним официальным данным ВОЗ, около 86,9 млн взрослых ежегодно инфицируются *N.gonorrhoea* во всём мире [1, 23]. Наибольшее число случаев заболевания гонококковой инфекцией в 2020 г. было зарегистрировано среди взрослого населения в Западной части Тихого океана (23,4 млн) и в Африканском регионе (21,8 миллиона) [1]. Осложнения *N.gonorrhoeae* несоразмерно чаще возникают у женщин и включают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), внематочную беременность, бесплодие и увеличение риска инфицирования ВИЧ [1–8]. Патогенный микроорганизм демонстрирует высокую способность сопротивляться антибиотикам; у него развилась устойчивость к сульфониламидам в 1940-х гг., к пенициллину в

конце 1970-х гг. и к фторхинолонам в 1990-х гг. Совсем недавно были обнаружены штаммы *N.gonorrhoea*, устойчивые к тетрациклину в различных регионах мира. Больше всего исследователей беспокоит тот факт, что в настоящее время регистрируется резистентность к последнему классу фармацевтических препаратов, пригодных для монотерапии *N.gonorrhoeae* — цефалоспоринов расширенного спектра действия [24–27]. Существует несколько альтернативных вариантов лечения инфекций, вызванных *N.gonorrhoea*, включая использование спектиномицина, гентамицина и азитромицина, хотя каждый из них имеет недостатки, включая ограниченную био-

доступность в некоторых анатомических участках (орофаренгиальная и ректальная локализация гонококковой инфекции) [28–30].

Таким образом, гонококковая инфекция трудно поддается лечению и может стать неизлечимой из-за высокого уровня устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире (таблица) [1].

В 2017–2018 гг. изоляты *N.gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью или устойчивостью к цефтриаксону были зарегистрированы в 21 из 68 стран, представивших отчетность (31% по сравнению с 24% в 2015–2016 гг.), а к цефиксиму — в 24 из 51 страны, представившей отчетность (47%

Количество стран-членов ВОЗ, сообщивших об изолятах *Neisseria gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью или устойчивостью к цефтриаксону и цефиксиму, а также резистентностью к азитромицину и ципрофлоксацину в 2017–2018 гг. [1]

Number of WHO Member States reporting *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility or resistance to ceftriaxone and cefixime, and resistance to azithromycin and ciprofloxacin in 2017–2018 [1]

Показатель	Африка (n=47)	Америка (n=35)	Восточное Средиземно- море (n=21)	Европа (n=53)	Юго-Восточная Азия (n=11)	Западная часть Тихого океана (n=27)	Всего (n=194)
Цефтриаксон*							
Отчётность стран	5 (11%)	9 (26%)	7 (33%)	30 (57%)	4 (36%)	13 (48%)	68 (35%)
≥5% снижение чувствительности и резистентности**	0	0	1 (14%)	0	0	5 (38%)	6 (9%)
<5% снижение чувствительности и резистентности	2 (40%)	2 (22%)	1 (14%)	3 (10%)	2 (50%)	5 (38%)	15 (22%)
Чувствительность	3 (60%)	7 (78%)	5 (71%)	27 (90%)	2 (50%)	3 (23%)	47 (69%)
Цефиксим*							
Отчётность стран	4 (9%)	13 (37%)	3 (14%)	30 (57%)	0	1 (4%)	51 (26%)
≥5% снижение чувствительности и резистентности**	0	0	1 (33%)	8 (27%)	0	0	9 (18%)
<5% снижение чувствительности и резистентности	1 (25%)	2 (15%)	0	11 (37%)	0	1 (100%)	15 (29%)
Чувствительность	3 (75%)	11 (85%)	2 (67%)	11 (37%)	0	0	27 (53%)
Азитромицин							
Отчётность стран	5 (11%)	9 (26%)	3 (14%)	30 (57%)	4 (36%)	10 (37%)	61 (31%)
≥5% резистентность**	2 (40%)	8 (89%)	2 (67%)	25 (83%)	1 (25%)	6 (60%)	44 (72%)
<5% резистентность	2 (40%)	1 (11%)	0	0	2 (50%)	2 (20%)	7 (11%)
Чувствительность	1 (20%)	0	1 (33%)	5 (17%)	1 (25%)	2 (20%)	10 (16%)
Ципрофлоксацин							
Отчётность стран	4 (9%)	13 (37%)	7 (33%)	30 (57%)	4 (36%)	12 (44%)	70 (36%)
>90% резистентность***	2 (50%)	3 (23%)	3 (43%)	0	4 (100%)	4 (33%)	16 (23%)
≥5% резистентность**	2 (50%)	10 (77%)	4 (57%)	30 (100%)	0	8 (67%)	54 (77%)
<5% резистентность	0	0	0	0	0	0	0
Чувствительность	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. * Снижение чувствительности и резистентности были объединены для цефтриаксона и цефиксима из-за различных методов тестирования устойчивости к противомикробным препаратам. ** Уровень резистентности, при котором ВОЗ рекомендует прекратить эмпирическую противомикробную терапию первой линии при монотерапии гонококковой инфекции. *** Произвольный уровень резистентности, демонстрирующий чрезвычайно высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину.

Note. *Reduced susceptibility and resistance were combined for ceftriaxone and cefixime due to different antimicrobial resistance testing methods. ** Level of resistance at which WHO recommends discontinuation of empirical first-line antimicrobial therapy for gonococcal monotherapy. ***Arbitrary level of resistance, demonstrating extremely high levels of resistance to ciprofloxacin.

по сравнению с 45% в 2015–2016 гг.). Об изолятах *N.gonorrhoeae* с устойчивостью к азитромицину сообщила 51 из 61 страны, представившей отчетность (84%; рост с 81% в 2015–2016 гг.), а к ципрофлоксацину — все 70 стран, представивших отчетность (100%; также 100% в 2015–2016 гг.) [1, 7].

В течение 2017–2018 гг. ежегодная доля снижения чувствительности или резистентности в 51–70 странах варьировала от 0 до 21% к цефтриаксону и от 0 до 22% — к цефиксиму, а доля устойчивости менялась от 0 до 60% к азитромицину и от 0 до 100% — к ципрофлоксацину [1, 7].

В 2018 г. по данным отчета ВОЗ, 62 страны представили данные об устойчивости к цефтриаксону. В целом, 17 (27%) из этих 62 стран сообщили об изолятах *N.gonorrhoeae* со сниженной чувствительностью или устойчивостью к цефтриаксону, что больше на 22% по сравнению с 2016 г. [1, 7].

Проведенные отечественные исследования установили достаточно низкую долю российских клинических изолятов *N.gonorrhoeae*, проявляющих устойчивость к азитромицину: 2,3% — в 2007 г. и 0,4% — в 2008 г. Однако в последующие годы антибиотикорезистентность к азитромицину стала неуклонно возрастать с достижением максимума в 2011 г., когда устойчивость к данному антибиотику была выявлена у 17,0% исследованных клинических изолятов *N.gonorrhoeae* в России [31].

В некоторых странах вернулись к монотерапии цефтриаксоном в качестве рекомендуемой терапии первой линии, например, в Великобритании (монотерапия 1 г) и США (монотерапия 500 мг). Кроме того, в Европейском руководстве по лечению гонококковой инфекции (2020) рекомендуется монотерапия цефтриаксоном 1 г в качестве варианта лечения ректальной гонококковой инфекции (при отсутствии резистентности к цефтриаксону) [1].

Сифилитическая инфекция

Сифилис (*Lues*) — системное инфекционное заболевание с последовательной сменой клинических стадий, вызываемое бактериями вида *Treponema pallidum*. Сифилис является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Несмотря на принимаемые профилактические меры, сифилитическая инфекция, остаётся причиной серьезных нарушений здоровья у пациентов, вплоть до стойкой инвалидизации и летальных исходов. В последние годы в России отмечается тенденция к увеличению количества латентных и поздних форм, в том числе кардиоваскулярного сифилиса и нейросифилиса [32–34]. По данным ВОЗ, в 2008 г. зарегистрировано 10,6 млн новых случаев сифилиса, большинство из которых выявлено в развивающихся странах [8, 23].

Сообщения об устойчивости к макролидам, основной альтернативе пенициллину для лечения *T.pallidum* появились в 1960-х гг. M. South и соавт. [35], а также L. Fenton и I. Light [36] сообщили о неэффективности лечения сифилиса с помощью эритромицина ещё в 1964 г. Хотя в настоящее время существуют опасения, что у *T.pallidum* может развиться устойчивость к тетрациклинам и их производным, пока отсутствуют доказательства того, что это действительно происходит [37, 38]. Официально зарегистрированных случаев резистентности *T.pallidum* к пенициллину не выявлено.

Отечественные исследования по изучению макролидорезистентности у *T.pallidum* немногочисленны. В целом в 2018–2019 гг. устойчивость к макролидам выявлена у 7,81% современных российских клинических изолятов *T.pallidum*, что превышает установленный ВОЗ пороговый уровень, позволяющий рекомендовать лекарственное средство для терапии ИППП [39].

Инфекции, вызванные *Trichomonas vaginalis*

Урогенитальный трихомониаз вызывается простейшим паразитом *Trichomonas vaginalis*, впервые обнаруженным в 1836 г. французским бактериологом и врачом Alfred Donne [8]. Ежегодная заболеваемость трихомониазом в мире составляет около 250 млн случаев и является очередной глобальной проблемой здравоохранения [8]. Трихомонадная инфекция — наиболее распространённая невирусная ИППП в мире [23]. В течение последних 40 лет метронидазол оставался «золотым стандартом» лечения трихомониаза. Однако в последнее время появляются данные о широком распространении *T.vaginalis*, резистентных к метронидазолу. Это вызвало серьёзную обеспокоенность среди экспертов по ИППП и специалистов здравоохранения, поскольку *T.vaginalis* связана с повышенным риском заражения ВИЧ-1, неблагоприятными исходами беременности и ВЗОМТ. Исследование, проведенное в США, установило, что 4,3% изолятов *T.vaginalis* проявляют низкий уровень устойчивости к метронидазолу. Самые высокие уровни резистентности к метронидазолу в США установлены в Денвере (7,5%), Сиэтле (5,8%) и Сан-Франциско (4,9%) [13]. Резистентные к метронидазолу трихомонады выявлены в Финляндии [40], Иране [41], Испании [42] и Папуа-Новой Гвинее [43]. Кроме того, исследование образцов, отправленных в Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) из Великобритании, Южной Африки, Австралии и Индии, также свидетельствуют об устойчивости *T.vaginalis* к метронидазолу от низкой до высокой [44]. К сожалению, общепринятых клинических руководств по лечению рези-

стентной к метронидазолу трихомонадной инфекции не существует, что вызывает тревогу и разочарование у практикующих врачей. Несмотря на то, что предложены различные терапевтические схемы лечения трихомониаза, нет единого мнения экспертов о терапии трихомонадной инфекции, резистентной к метронидазолу [19].

Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis является наиболее распространённой из бактериальных ИППП и вызывает развитие таких осложнений, как ВЗОМТ, внематочная беременность и трубное бесплодие. По официальным данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 105,7 млн новых случаев урогенитальной хламидийной инфекции среди сексуально активного населения в мире [8, 23]. В настоящее время имеется мало данных о распространённости штаммов *C. trachomatis*, устойчивых к тетрациклам, макролидам и фторхинолонам. Увеличивается количество сообщений о повторных случаях выявления хламидийной инфекции после проведённого антибактериального лечения [45]. До недавнего времени предполагалось, что неудачи в лечении были результатом повторного заражения, но теперь это ставится под сомнение, по мнению некоторых авторов [12, 45]. Несколько научных исследований подтвердили неэффективность лечения азитромицином как у женщин, так и у мужчин с выявленной хламидийной инфекцией, которые не подвергались риску повторного заражения *C. trachomatis* [46, 47].

Следует отметить, что стандартным биомаркером для установления различных штаммов при повторных инфекциях, вызванных *C. trachomatis*, является изучение их серотипа или генотипа, определяемого на основном белке наружной мембраны хламидий (MOMP) или гене *ompA*. Высказано предположение, что повторное заражение одним и тем же штаммом *C. trachomatis* при отсутствии полового контакта более вероятно из-за неэффективности проведённого антибактериального лечения вследствие возникшей устойчивости к антибиотикам [45–47]. В нескольких исследованиях выявлены изоляты *C. trachomatis*, которые оказались устойчивыми к одному или нескольким антибактериальным препаратам, включая доксициклин, азитромицин, офлоксацин, тетрациклин, эритромицин, сульфаметоксазол и клиндамицин [48, 49]. Распространённость таких штаммов пока неизвестна, но учитывая высокую заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией среди взрослого населения в мире, существует необходимость в дополнительных исследованиях механизмов устойчивости *C. trachomatis* к противомикробным препаратам.

Кроме того, S. Filardo и соавт. [50] проанализировали взаимодействие между *Gardnerella* spp. и *C. trachomatis* и предположили, что бактериальные биоплёнки могут служить резервуаром для хламидий и таким образом, способствовать их передаче и распространению в верхние отделы урогенитального тракта, повышая риск развития тяжёлых репродуктивных осложнений (ВЗОМТ) [50, 51].

Тесная взаимосвязь между *G. vaginalis* и *C. trachomatis* подчёркивает важность нормальной вагинальной микробиоты в защите от заражения облигатными патогенными ИППП. Следует также отметить, что широкий спектр патогенов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, влияет на эпителиальный гомеостаз за счёт снижения вязкости цервика-вагинальной жидкости из-за продукции ферментов, разрушающих муцин [52]. Такие ферменты, как сиалидазы, α -фукозидаза, α - и β -галактозидаза, N-ацетил-глюкозаминидаза, глицин- и аргинин-аминопептидазы, участвуют в деградации слизистого слоя, покрывающего эпителий шейки матки, вызывая микротравмы или изменения эпителиальных клеток [53, 54]. Следовательно, указанные ферменты могут способствовать вирулентности за счёт разрушения защитного барьера слизистой оболочки и, следовательно, повышать восприимчивость к инфицированию *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* [55, 56].

Таким образом, возбудители ИППП, в частности *C. trachomatis*, могут входить в состав полимикробной биоплёнки и увеличивать риск репродуктивных осложнений у женщин и мужчин. Такое межвидовое сотрудничество бактерий может иметь серьёзные клинические последствия, способствуя медленно прогрессирующему хроническому течению инфекции, торпидной к антибактериальным препаратам.

Инфекции, вызванные *Mycoplasma genitalium*

Mycoplasma genitalium, открытая сравнительно недавно (1981 г.), признана облигатной патогенной ИППП. *M. genitalium* вызывает острый и хронический негонорейный уретрит у мужчин, при этом появляется всё больше данных, свидетельствующих о том, что этот возбудитель вызывает цервицит и ВЗОМТ у женщин [8, 15, 16]. Роль этой инфекции в ряде других клинических синдромов пока не ясна. У большинства инфицированных людей *M. genitalium* клинические симптомы отсутствуют. Только с появлением лабораторных методов выявления этой инфекции, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР), возрос интерес к попыткам понять эффективность различных методов лечения, а также к исследованиям лекарственной чувствительности *M. genitalium* [57]. Ограниченная доступность диагностических воз-

возможностей выявления этой инфекции способствовала синдромальному лечению пациентов, что привело к широко распространённой устойчивости *M.genitalium* к противомикробным препаратам. Учитывая, что только несколько классов противомикробных препаратов обладают активностью против *M.genitalium*, в настоящее время существует серьёзная озабоченность исследователей по поводу появления мультирезистентных штаммов ко всем имеющимся антибиотиками [8, 15, 16].

Устойчивость *M.genitalium* к противомикробным препаратам может возникать в результате избирательного воздействия антибиотиков на организм, что приводит к мутационным изменениям во время лечения, или путём отбора уже существующих ранее мутаций. Учитывая трудности с тестированием фенотипической чувствительности, генотипическое тестирование для выявления мутаций, связанных с устойчивостью, чаще всего используется для прогнозирования устойчивости к противомикробным препаратам у *M.genitalium* [57].

Появляется всё больше доказательств того, что использование тетрациклинов приводит к высокой частоте неэффективности лечения, поэтому текущие стратегии сосредоточены на использовании макролидов, таких как азитромицин; и фторхинолонов, таких как моксифлоксацин. Для ципрофлоксацина, левофлоксацина и офлоксацина характерно снижение эффективности лечения инфекции, вызванной *M.genitalium* [57].

Недавние исследования показали тревожный рост *M.genitalium* с генотипическими маркерами устойчивости к макролидам и фторхинолонам среди мужчин с негонококковым уретритом. Кроме того, в Австралии были выявлены устойчивые к моксифлоксацину бактерии [58], а другое исследование установило, что около 60% *M.genitalium* были устойчивы к азитромицину, при этом 90–100% мужчин, получавших этот антибиотик, столкнулись с неэффективностью лечения [59]. В целом, макролидорезистентность *M.genitalium* является крайне актуальной проблемой, при этом уровень резистентности к макролидам в настоящее время оценивается в 30–100% во всём мире [60].

Отечественные исследования по изучению макролидорезистентности у *M.genitalium*, а также определению спектра и распространённости маркеров устойчивости до сих пор немногочисленны. По данным опубликованных российских исследований, частота встречаемости мутаций, ассоциированных с устойчивостью к макролидам у *M.genitalium*, в Москве, Смоленске и Туле не превышает 6% [61].

Таким образом, в настоящее время мультирезистентность *M.genitalium* к макролидам и фторхинолонам увеличивается во всём мире, что вызывает серьёзную обеспокоенность у экспертов, учитывая ограниченность доступных аль-

тернативных вариантов лечения. Зарубежные руководства рекомендуют моксифлоксацин в качестве терапии второй линии при инфекции *M.genitalium* [60, 62, 63].

Альтернативные стратегии лечения патогенов, устойчивых к антибиотикам

Поиск альтернатив антибиотикам становится необходимостью для глобального здравоохранения. В настоящее время исследователи изучают несколько нетрадиционных подходов к лечению инфекций, устойчивых к антибиотикам, к ним относятся: бактериофаговая терапия, противомикробные пептиды, гидролитические ферменты, фитохимические препараты, металлоантибиотики, ингибиторы эффлюксной помпы и различные другие стратегии вмешательства в биосинтез белков, необходимые для бактериального метаболизма и размножения. Кратко остановимся на некоторых из вышеперечисленных альтернативных стратегий лечения бактериальных патогенов, устойчивых к антибиотикам.

Фаговая терапия. Бактериофаги или вирусы, атакующие и заражающие бактерии, используются в медицине уже почти столетие. Создатель фаготерапии, французско-канадский микробиолог F. d'Herelle первым осознал их потенциал в лечении бактериальных инфекций. Начиная с 1917 г. он использовал бактериофаг для лечения широкого спектра патогенных инфекций, включая *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, виды *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Neisseria meningitis* [8].

В то время как фаговая терапия была чрезвычайно популярна в 1920-х гг. и 1930-х гг., интерес к их использованию угас после появления антибиотиков. Несмотря на то, что фаговая терапия была забыта в большинстве стран мира; Россия, Польша и Грузия продолжают использовать их как в научных исследованиях, так и в лечении различных заболеваний. Современные исследования сосредоточены на использовании бактериофагов для доставки антимикробных агентов в очаги инфекции, в качестве адъювантов для бактерицидных антибиотиков и для лечения устойчивых к противомикробным препаратам бактериальных микроорганизмов. В то время как большая часть научных работ была сосредоточена на устойчивых к антибиотикам внутрибольничных инфекциях, несколько исследовательских групп изучают использование фагов для лечения ИППП.

S. R. Bhattarai и соавт. [64] из Калифорнийского университета продемонстрировали использование сконструированных фагов для ингибирования внутриклеточной инфекции *C.trachomatis* [64].

М. А. Lovett [65] разработал векторы бактериофагов, содержащие рекомбинантные ДНК-производные антигены *T.pallidum* для размножения в *E.coli*, потенциальный иммунизирующий агент против возбудителя сифилиса. А. Piekarowicz и соавт. [66] провели биоинформатический анализ последовательности генома *N.gonorrhoeae*, идентифицировав островки профагов, которые кодируют функционально активные фаги.

Антимикробные пептиды. Растущее количество исследований продемонстрировало важность антимикробных пептидов (АМР) как части врождённой иммунной системы всех живых организмов. За последние несколько десятилетий появился интерес к использованию этих эффекторных молекул, обнаруженных в бактериях, растениях и животных, в качестве противомикробных препаратов. Бактерицидное действие большинства АМР включает разрушение бактериальных мембран и связывание с внутриклеточными молекулами для ингибирования биосинтеза клеточной стенки и синтеза ДНК, РНК и белка. Хотя научные исследования всё ещё являются предварительными, некоторые из них являются многообещающими в лечении ИППП. Так, А. Zairi и соавт. [67] продемонстрировали антигонококковые эффекты с использованием синтетических пептидов, полученных из природного дермасептина S4 АМР. Исследования показали, что АМР LL-37 обладал широким спектром активности против ряда патогенных бактерий, включая *T.pallidum*, а протегрин АМР, обнаруженный в лейкоцитах свиньи, обладал бактерицидным действием против *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* и даже ВИЧ-инфекции [67].

Гидролитические ферменты. Установлена способность комплекса гидролитических энзимов, входящих в состав системной энзимотерапии, уменьшать количество внеклеточного матрикса в бактериальных биоплёнках, что способствовало снижению эффективности передачи генов (в т. ч. плазмид резистентности) между бактериями биоплёнок. Установлено статистически значимое снижение частоты передачи плазмидных генов антибиотикоустойчивости в бактериальных биоплёнках использованных штаммов (*E.coli* HB101, tetR, имеющие хромосомный ген устойчивости к

тетрациклину и *E.coli* DH5 alfa, рuc 19 ampR, несущие ген устойчивости к ампициллину) [68]. Эти данные служат объяснением известной и доказанной в клинических исследованиях способности препаратов системной энзимотерапии повышать эффективность антибактериальной терапии при ИППП [22, 68].

Заключение

Как отметили А. Fauci и L. Marston [69], устойчивость к противомикробным препаратам — это постоянная проблема, упорная борьба за господство. Устойчивость к антибиотикам, как естественное следствие эволюционного отбора, в последние десятилетия ускорилась из-за чрезмерного и неправильного использования антибиотиков, чему способствуют миграция населения и высокий уровень заболеваемости ИППП. Выявление штаммов гонококковой инфекции с мультирезистентностью и их широкой распространённостью в мире создаёт предпосылки для изучения и поиска новых стратегий лечения устойчивости к антибиотикам. В настоящее время имеется несколько альтернатив, но даже фаговая терапия сталкивается со значительными препятствиями из-за исторической предвзятости в западном мире и отсутствия необходимой инфраструктуры.

Эксперты ВОЗ в разделе приоритетных направлений в области ИППП делают акцент на проблеме выявления устойчивости к антимикробным препаратам, оценке состояния вопроса на уровне стран и создании платформ для регулярного эпидемиологического мониторинга за распространением устойчивых патогенов [70].

По мере роста устойчивости к противомикробным препаратам в глобальном масштабе необходимо адаптировать методы лечения ИППП, чтобы более 95% клинических инфекций реагировали на схемы лечения первой линии в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Этого можно достичь только путём определения фенотипов или генотипов чувствительности к антибиотикам этих патогенов в рамках национальных и региональных мероприятий по эпидемиологическому надзору. Однако в большинстве стран мира такая деятельность, к сожалению, недостаточна или отсутствует.

Литература/References

- Unemo M., Lahra M.M., Escher M. et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e627–636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3.
- Rowley J., Vander Hoorn S., Korenromp E. et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019; 97: 548–562. doi: 10.2471/BLT.18.228486.
- WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.
- Wi T., Lahra M.M., Ndowa F. et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: global surveillance and a call for international collaborative action. *PLoS Med.* 2017; 14:e1002344. doi: 10.1371/journal.pmed.1002344.
- Sena A.C., Bachmann L., Johnston C. et al. Optimising treatments for sexually transmitted infections: surveillance, pharmacokinetics and pharmacodynamics, therapeutic strategies, and molecular resistance prediction. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e181–e191. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30171-7.
- Unemo M., Bradshaw C.S., Hocking J.S. et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: e235–e279. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30310-9.

7. Unemo M., Lahra M.M., Cole M. et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health*. 2019; 16: 412–425. doi: 10.1071/SH19023.
8. Krupp K., Madhivanan P. Antibiotic resistance in prevalent bacterial and protozoan sexually transmitted infections. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2015 Jan-Jun; 36 (1): 3–8. doi: 10.4103/2589-0557.156680.
9. Centers for Disease Control (CDC). Tetracycline-resistant *Neisseria gonorrhoeae* — Georgia, Pennsylvania, New Hampshire. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1985; 34: 563.
10. Llanes R., Sosa J., Guzmán D. et al. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin: first report in Cuba. *Sex Transm Dis*. 2001; 28 (2): 82–83. doi: 10.1097/00007435-200102000-00004.
11. Stamm L.V. Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (2): 583–589. doi: 10.1128/AAC.01095-09.
12. Horner P.J. Azithromycin antimicrobial resistance and genital *Chlamydia trachomatis* infection: duration of therapy may be the key to improving efficacy. *Sex Transm Infect*. 2012; 88 (3): 154–6. doi: 10.1136/sextrans-2011-050385.
13. Kirkcaldy R.D., Augostini P., Asbel L.E. et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009–2010. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18 (6): 939–43. doi: 10.3201/eid1806.111590.
14. Ison C.A., Dillon J.A., Tapsall J.W. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. *Lancet*. 1998; 351 (Suppl 3): 8–11. doi: 10.1016/s0140-6736(98)90003-4.
15. Jensen J.S., Bradshaw C.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (12): 1546–1553. doi: 10.1086/593188.
16. Bradshaw C.S., Jensen J.S., Tabrizi S.N. et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12 (7): 1149–1152. doi: 10.3201/eid1207.051558.
17. Laxminarayan R., Bhutta Z., Duse A. et al. Drug resistance. In: D.T. Jamison, J.G. Breman, A.R. Measham, G. Alleyne, M. Claeson, D.B. Evans, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. Ch. 55. Washington, DC: World Bank; 2006.
18. Tibebe M., Shibabaw A., Medhin G., Kassu A. *Neisseria gonorrhoeae* non-susceptible to cephalosporins and quinolones in Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 415. doi: 10.1186/1471-2334-13-415.
19. Chen X.S., Yin Y.P., Wei W.H. et al. High prevalence of azithromycin resistance to *Treponema pallidum* in geographically different areas in China. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19 (10): 975–979. doi: 10.1111/1469-0691.12098.
20. Brunner A., Nemes-Nikodem E., Mihalik N. et al. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from patients attending the national *Neisseria gonorrhoeae* reference laboratory of Hungary. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 433. doi: 10.1186/1471-2334-14-433.
21. Sood S., Kapil A. An update on *Trichomonas vaginalis*. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2008; 29: 7–14.
22. Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Шух Е.В., и др. Совет Экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023; 6: 1–8. doi: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156. [Dobrokhotova Yu.E., Khryanin A.A., Shikh E.V., i dr. Sovet Ekspertov: perspektivnye napravleniya sistemnoy enzimoterapii v ginekologii. *RMZh. Mat' i Ditya*. 2023; 6: 1–8. doi: https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156. (in Russian)]
23. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008. World Health Organization. Global Incidence and Prevalence of Selectable Curable Sexually Transmitted Infections. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/HIV_AIDS_2001_2/en/
24. Patel A.L., Chaudhry U., Sachdev D. et al. An insight into the drug resistance profile and mechanism of drug resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Indian J Med Res*. 2011; 134: 419–31.
25. Allen V.G., Farrell D.J., Rebbapragada A. et al. Molecular analysis of antimicrobial resistance mechanisms in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55 (2): 703–712. doi: 10.1128/AAC.00788-10.
26. Golparian D., Hellmark B., Fredlund H., Unemo M. Emergence, spread and characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with *in vitro* decreased susceptibility and resistance to extended-spectrum cephalosporins in Sweden. *Sex Transm Infect*. 2010; 86 (6): 454–460. doi: 10.1136/sti.2010.045377.
27. Ison C.A., Hussey J., Sankar K.N. et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill*. 2011; 16 (14): 19833.
28. Hathorn E., Dhasmana D., Duley L., Ross J.D. The effectiveness of gentamicin in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*: A systematic review. *Syst Rev*. 2014; 3: 104. doi: 10.1186/2046-4053-3-104.
29. Unemo M., Golparian D., Skogen V. et al. *Neisseria gonorrhoeae* strain with high-level resistance to spectinomycin due to a novel resistance mechanism (mutated ribosomal protein S5) verified in Norway. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57 (2): 1057–61. doi: 10.1128/AAC.01775-12.
30. Soge O.O., Harger D., Schafer S. et al. Emergence of increased azithromycin resistance during unsuccessful treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infection with azithromycin (Portland, OR, 2011) *Sex Transm Dis*. 2012; 39 (11): 877–9. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3182685d2b.
31. Кубанов А.А., Соломка В.С., Рахматулина М.Р., Дерябин Д.Г. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022; 98 (3): 15–23. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1317. [Kubanov A.A., Solomka V.S., Rakhmatulina M.R., Deryabin D.G. Ustojchivost' *Neisseria gonorrhoeae* k antimikrobnym preparatam i sredstva terapii gonokokkovoj infektsii: vchera, segodnya, zavtra. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022; 98 (3): 15–23. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1317. (in Russian)]
32. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2010–2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; 93 (5): 16–25. doi: https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25. [Kubanov A.A., Kubanova A.A., Melekhina L.E. Zaboлеваemost' sifilism v Rossijskoj Federatsii za period 2010–2016 gg. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017; 93 (5): 16–25. doi: https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25. (in Russian)]
33. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А. Эпидемиология сифилиса в современных условиях. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 14 (1): 22–34. doi: https://doi.org/10.17116/klinderma2015122-34. [Potekaev N.N., Frigo N.V., Almazova A.A., Lebedeva G.A. Epidemiologiya sifilisa v sovremennykh usloviyakh. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2015; 14 (1): 22–34. doi: https://doi.org/10.17116/klinderma2015122-34. (in Russian)]
34. Хрянин А.А., Сухарев Ф.А. Актуальные тенденции заболеваемости поздними формами сифилиса в Новосибирске. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020; 96 (1): 28–33. doi: https://doi.org/10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33. [Khryanin A.A., Sukharev F.A. Aktual'nye tendentsii zabolevaemosti pozdnimi formami sifilisa v Novosibirske. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020; 96 (1): 28–33. doi: https://doi.org/10.25208/vdv552-2020-96-1-28-33. (in Russian)]
35. South M.A., Short D.H., Knox J.M. Failure of erythromycin estolate therapy in in utero syphilis. *JAMA*. 1964; 190: 70–71. doi: 10.1001/jama.1964.03070140076020.
36. Fenton L.J., Light I.J. Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin. *Obstet Gynecol*. 1976; 47 (4): 492–4.
37. Ghanem K.G., Erbeling E.J., Cheng W.W., Rompalo A.M. Doxycycline compared with benzathine penicillin for the treatment of early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (6): e45–9. doi: 10.1086/500406.
38. Wong T., Singh A.E., De P. Primary syphilis: serological treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med*. 2008; 121 (10): 903–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.04.042.
39. Соломка В.С., Комягина Т.М., Честков А.В., и др. Молекулярное типирование и устойчивость к макролидным антибиотикам у российских клинических изолятов *Treponema pallidum*: данные 2018–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95 (6): 29–36. doi: https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36. [Solomka V.S., Komyagina T.M., Chestkov A.V., i dr. Molekulyarnoe tipirovaniye i ustojchivost' k makrolidnym antibiotikam u Rossijskikh klinicheskikh izolyatov *Treponema pallidum*: dannye 2018–2019 gg. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95 (6): 29–36. doi: https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-6-29-36. (in Russian)]
40. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole: Report of the first three cases from Finland and optimization of *in vitro* susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J Clin Microbiol*. 2000; 38 (2): 763–7. doi: 10.1128/JCM.38.2.763-767.2000.
41. Rabiee S., Bazmani A., Matini M., Fallah M. Comparison of resistant and susceptible strains of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole using PCR method. *Iran J Parasitol*. 2012; 7 (3): 24–30.
42. Pérez S., Fernández-Verdugo A., Pérez F., Vázquez F. Prevalence of 5-nitroimidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in Oviedo, Spain. *Sex Transm Dis*. 2001; 28 (2): 115–6. doi: 10.1097/00007435-200102000-00010.
43. Upcroft J.A., Dunn L.A., Wal T. et al. Metronidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* from highland women in Papua New Guinea. *Sex Health*. 2009; 6 (4): 334–338. doi: 10.1071/SH09011.
44. Conrad M.D., Gorman A.W., Schillinger J.A. et al. Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6 (3): e1573. doi: 10.1371/journal.pntd.0001573.

45. Handsfield H.H. Questioning azithromycin for chlamydial infection. *Sex Transm Dis.* 2011; 38 (11): 1028–1029. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318227a366.
46. Batteiger B.E., Tu W., Ofner S. et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women. *J Infect Dis.* 2010; 201: 42–51. doi: 10.1086/648734.
47. Drummond F., Ryder N., Wand H. et al. Is azithromycin adequate treatment for asymptomatic rectal chlamydia? *Int J STD AIDS.* 2011; 22 (8): 478–80. doi: 10.1258/ijsa.2011.010490.
48. Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A. et al. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis.* 2000; 181 (4): 1421–7. doi: 10.1086/315372.
49. Rice R.J., Bhullar V., Mitchell S.H. et al. Susceptibilities of *Chlamydia trachomatis* isolates causing uncomplicated female genital tract infections and pelvic inflammatory disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39 (3): 760–762. doi: 10.1128/AAC.39.3.760.
50. Filardo S., Di Pietro M., Tranquilli G. et al. Biofilm in genital ecosystem: a potential risk factor for *Chlamydia trachomatis* infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019; 2019: 1672109. doi: 10.1155/2019/1672109.
51. Rosca A.S., Castro J., Sousa L.G.V., Cerca N. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. *FEMS Microbiol Rev.* 2020 Jan 1; 44 (1): 73–105. doi: 10.1093/femsre/fuz027.
52. Wiggins R., Hicks S.J., Soothill P.W. et al. Mucins and sialidases: their role in the pathogenesis of sexually transmitted infections in the female genital tract. *Sex Transm Infect.* 2001; 77: 402–408. doi: 10.1136/sti.77.6.402.
53. Olmsted S.S., Meyn L.A., Rohan L.C. et al. Glycosidase and proteinase activity of anaerobic Gram-negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 257–261. doi: 10.1097/00007435-200303000-00016.
54. Moncla B.J., Chappell C.A., Mahal L.K. et al. Impact of bacterial vaginosis, as assessed by Nugent criteria and hormonal status on glycosidases and lectin binding in cervicovaginal lavage samples. *PLoS One.* 2015; 10: e0127091. doi: 10.1371/journal.pone.0127091. eCollection 2015.
55. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 663–8. doi: 10.1086/367658.
56. Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D. et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol.* 2016; 9: 621–633. doi: 10.1038/mi.2015.86.
57. Ross J.D., Jensen J.S. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: Implications for screening, testing, and treatment. *Sex Transm Infect.* 2006; 82 (4): 269–271. doi: 10.1136/sti.2005.017368.
58. Couldwell D.L., Tagg K.A., Jeffreys N.J., Gilbert G.L. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide and fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS.* 2013; 24 (10): 822–828. doi: 10.1177/0956462413502008.
59. Wood G.E., Jensen N.L., Astete S. et al. Azithromycin and doxycycline resistance profiles of U.S. *Mycoplasma genitalium* strains and their association with treatment outcomes. *J Clin Microbiol.* 2021; 59 (11): e0081921. doi: 10.1128/JCM.00819-21.
60. 2018 BASHH UK national guidance for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. BASHH UK Natl Guidel 2018 <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium#management>
61. Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., и др. *Mycoplasma genitalium*: мониторинг распространения мутаций, связанных с резистентностью к макролидам в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (1): 52–60. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.1.52-60>. [Ejdel'shtejn I.A., Rudneva N.S., Romanov A.V., i dr. *Mycoplasma genitalium*: monitoring rasprostraneniya mutatsij, svyazannykh s rezistentnost'yu k makrolidam v Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya. 2022; 24 (1): 52–60. doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.1.52-60>. (in Russian)]
62. Jensen J.S., Cusini M., Gomberg M., Moi H. European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (10): 1650–1656. doi: 10.1111/jdv.13849.
63. Australian Sexual Health Alliance 2018. *Mycoplasma genitalium* — Australian STI management guidelines for primary care. <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium#management>
64. Bhattacharai S.R., Yoo S.Y., Lee S.W., Dean D. Engineered phage-based therapeutic materials inhibit *Chlamydia trachomatis* intracellular infection. *Biomaterials.* 2012; 33 (20): 5166–5174. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.054.
65. Lovett M.A. Recombinant DNA derived antigens of *Treponema pallidum*. 1984, Google Patents.
66. Piekarowicz A., Majchrzak M., Klyz A., Adamczyk-Poplawska M. Analysis of the filamentous bacteriophage genomes integrated into *Neisseria gonorrhoeae* FA1090 chromosome. *Pol J Microbiol.* 2006; 55 (4): 251–260.
67. Zairi A., Tangy E., Ducos-Galand M. et al. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial peptides from amphibian skin, dermaseptin, and derivatives. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57 (3): 319–324. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.006. Epub 2007 Jan 23.
68. Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления. Антибиотики и химиотер, 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. [Khryanin A.A. Microbial biofilms: modern concepts. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (5–6): 70–77. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>. (in Russian)]
69. Fauci A.S., Marston L.D. The perpetual challenge of antimicrobial resistance. *JAMA.* 2014; 311 (18): 1853–4. doi: 10.1001/jama.2014.2465.
70. Korenromp E.L., Wi T., Resch S., et al. Costing of national STI program implementation for the Global STI control strategy for the Health Sector, 2016–2021. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170773. doi: 10.1371/journal.pone.0170773. eCollection 2017.

Информация об авторах

Хрянин Алексей Алексеевич — д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9248-8303

About the authors

Aleksey A. Khryanin — D. Sc. in Medicine, Professor of the Dermatovenereology and Cosmetology Department, Novosibirsk State Medical University; President of Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists, Novosibirsk, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9248-8303