

**Устойчивость к антибиотикам как мировая проблема:
механизмы развития, контроль и прогнозирование с
использованием программы GLASS**

Михаил Зубков,

кандидат медицинских наук, преподаватель Тбилисского
гуманитарного университета

Аннотация

Актуальность: В 2016 году на высоком уровне Генеральной Ассамблеи ООН неуклонный рост антимикробной резистентности (АМР) был признан мировой проблемой и в настоящий момент рассматривается как одна из 10 наиболее серьезных угроз человечеству [14, 49]. Поскольку бактерии способны адаптироваться к новым препаратам за крайне короткие периоды времени, а разработка новых антибиотиков требует огромных финансовых и временных затрат, решение проблемы невозможно без объединения усилий по контролю АМР на государственном и мировом уровнях [1, 2]. Система **GLASS** (Глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам и их потреблением), запущенная ВОЗ, является основным инструментом, играющим фундаментальную роль в борьбе с ростом АМР, осуществляя глобальный надзор за этой проблемой, благодаря активному Международному сотрудничеству [54, 1, 2].

Цель работы: на основании данных из различных источников провести анализ эффективности эпидемиологического контроля и прогнозирования АМР в результате участия различных стран регионов мира в программе GLASS.

Методы: был проведен обзор литературы с использованием различных баз данных, включая PubMed, ScienceDirect, Google Scholar и Web of Science, с фокусом на

исследования посвященным проблемам АМР с 2000 по 2024 год. Поисковые термины включали «антибиотикорезистентность», «механизмы резистентности», и «эпидемиология АМР», «распространенность резистентных патогенов». Всего было отобрано 80 статей на основе заданных критериев, включающих механизмы резистентности, эпидемиологические данные о распространенности определенных патогенов, нозологические формы бактериальных инфекций, вызванных устойчивыми штаммами и их исходы, а также качество оказания услуг в области общественного здравоохранения.

Результаты: Система GLASS отслеживает устойчивость 8 наиболее распространенных бактериальных «проблемных» патогенов (включая *E. coli*, *S. aureus*, *K. Pneumoniae* и др.) к 22 антибиотикам [49, 50]. Был проведен сбор и анализ данных из 104 стран по более 23 миллионам подтвержденных случаев инфекций, вызванных «проблемными» патогенами за период с 2016 по 2023 гг. [58, 59, 61].

Было установлено, что в среднем по регионам мира 17,2% бактериальных инфекций вызваны резистентными штаммами, а прирост резистентности неуклонно растет по регионам от года к году и в глобальном масштабе составляет 17,9%, и в зависимости от сочетания инфекция-патоген-антибиотик колеблется от 3,5%–39,5% [63, 70]. Также были выявлены серьезные проблемы по следующим направлениям: сбор данных, микробиологическая диагностика и нерациональное использование антибиотиков, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, что дополнительно ускоряет распространение резистентных патогенов в мировом масштабе [76, 77]. Результаты подчеркивают три доминирующих пути резистентности: модификация сайта-мишени, ферментативная деградация

(например, β -лактамазы) и горизонтальный перенос генов через плазмиды и транспозоны. Примечательно, что резистентность к антибиотикам последней линии (например, колистин, карбапенемы) растет у патогенов, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, с частотой неудач лечения, превышающей 50% в некоторых регионах [3].

Заключение: AMP является поддающимся количественной оценке, эскалирующим кризисом, который подрывает десятилетия прогресса в системе контроля за инфекционными заболеваниями. Решение проблемы требует координированных действий со стороны международного сообщества. Программа GLASS служит эффективным инструментом для осуществления эпидемиологического надзора за ростом AMP и выработки своевременных рекомендаций по контролю AMP. В связи с этим ВОЗ призывает все страны обеспечить систему GLASS качественными данными к 2030 году. Это необходимо для выработки точных протоколов лечения и долгосрочных стратегий выживания человечества в «постантибиотическую эру».

Ключевые слова: Антимикробная резистентность (AMP), Устойчивость к антибиотикам, GLASS (Глобальная система надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам), Механизмы резистентности, Эпидемиологический надзор, Проблемные патогены, Глобальное здравоохранение.

Введение

Различные типы противомикробных агентов, включая антибиотики (АБ), дезинфицирующие средства, антимикотики и пищевые консерванты, используются для борьбы с микроорганизмами путем подавления их роста, размножения, или их уничтожения [32, 4].

Устойчивость бактерий к антибиотикам или антимикробная резистентность (АМР) с микробиологических позиций – определяется как способность микроорганизмов выживать и оставаться способными к дальнейшему размножению и распространению, несмотря на воздействие противомикробных агентов (антибиотиков и др.). С клинической точки зрения АМР – отсутствие эффекта при лечении инфекционного заболевания конкретным антибиотиком (АБ) [4, 6, 7].

Рост АМР – это результат генетической изменчивости и адаптивных реакций бактерий на воздействие антибактериальных препаратов. Неправильное или избыточное применение антибиотиков широкого спектра способствует селекции резистентных мутантов [2, 15].

Проблему усугубляет рост устойчивости грибов к антимикотическим препаратам, однако в данном обзоре мы сосредоточим внимание на росте устойчивости к антибиотикам различных, «проблемных», бактериальных патогенов и их распространенности в мировом масштабе [35].

Актуальность проблемы АМР

Открытие пенициллина сэром Александром Флемингом было значительным медицинским прорывом в двадцатом веке, который ознаменовал начало «золотой эры» антибиотиков. Вскоре после этого исследователи задокументировали появление устойчивых к пенициллину штаммов, продуцирующих пенициллиназу. Со временем другие исследования подтвердили рост устойчивости к пенициллину, который продолжается до сегодняшнего времени, включая устойчивость к современным препаратам группы пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов [1,8,12].

Рост АМР является глобальной проблемой общественного здравоохранения в XXI веке и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. так как делает нас неспособными лечить пациентов с различными бактериальными инфекциями. В статьях, посвященных распространению устойчивости к антибиотикам, АМР называют «тихой пандемией двадцать первого века» и именно поэтому в настоящее время ее позиционируют как одну из наиболее насущных угроз здоровью [49].

Серьезную озабоченность вызывает глобальное распространение в медицинских учреждениях карбапенем-резистентной *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), являющейся этиологическим агентом тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, инфекций кровотока и мочевыводящих путей [28].

Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) остается ведущей причиной внутрибольничных инфекций, возникающих в виде вспышек, в отделениях интенсивной терапии у послеоперационных пациентов. В Соединенных Штатах MRSA ответственен за приблизительно 10000 смертей ежегодно [29].

В 2016 году рост АМР стал предметом внимания на высоком уровне Генеральной Ассамблеи ООН. Специфический индикатор АМР был включен в Цели устойчивого развития, направленные на снижение процента инфекций кровотока, вызванных «проблемными» устойчивыми организмами к противомикробным препаратам [68, 72].

В глобальном докладе ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) о надзоре за устойчивостью к антибиотикам за 2025 год отмечалось, что если не будут приняты

профилактические меры, направленные на снижение темпов распространения резистентности, то к 2050 году смертность от бактериальных инфекций вызванных резистентными штаммами может превзойти другие причины смерти во всем мире, убивая 10 миллионов человек ежегодно [14].

Механизмы формирования антибиотикорезистентности [25]

Различают 2 вида антибиотикорезистентности [22]:

1. Природная – видовая, генетически обусловленная. Характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия АБ или ее недоступностью вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации АБ [22, 14].
2. Приобретенная – в результате мутации генов отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов, или в результате плазмидного обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками [22, 8].

Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам осуществляется тремя основными механизмами: (1) предотвращение доступа к мишени путем нарушения проницаемости бактериальной стенки или путем выведения (активный эффлюкс), (2) ферментативная инактивация антибактериальных препаратов, и (3) модификация мишени действия антибиотика [6, 12].

Механизмы, посредством которых у бактерий проявляется резистентность, представлены на рисунке 1 и в таблице 1 [6, 20].

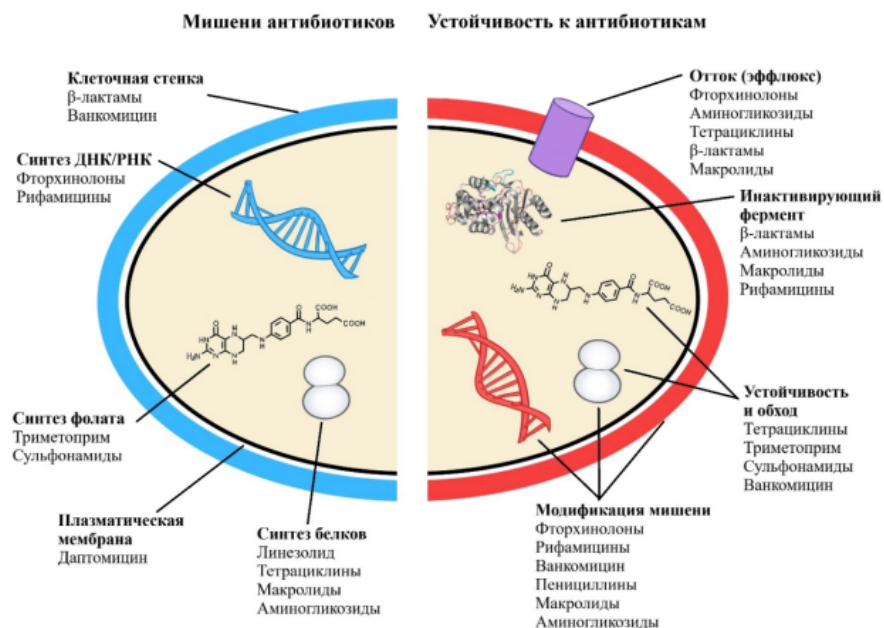


Рисунок 1. Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным препаратам

Таблица 1. Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным препаратам

Механизм	Группа антимикробных агентов	Примеры
Ферментативная инактивация	β-лактамы	Продукция ферментов β-лактамаз; пенициллиназ; цефалоспоринаяз; карбапенемаз

	Аминогликозиды	Аминогликозид-модифицирующие ферменты
Модификация мишени	β -лактамы	Измененные пенициллин-связывающие белки (PBPs)
	Рибосомальные изменения	Тетрациклин; эритромицин; аминогликозиды
	Изменения ДНК-гиразы	Фторхинолоны
	Измененные бактериальные ферменты	Сульфаметоксазол; триметоприм
Измененный транспорт антибиотиков	Порины	Грамотрицательные бактерии; сниженный приток
	Сниженная протон-движущая сила	Аминогликозиды и грамотрицательные бактерии; сниженный приток
	Активный транспорт из бактериальных клеток	Тетрациклин; эритромицин; активный выброс

1. Ограничение доступа к мишени (Prevention of Access) [21].

Этот механизм наиболее характерен для грамотрицательных бактерий и реализуется двумя путями [21, 16]:

Изменение поринов. Порины – это белки внешней мембраны, образующие каналы для транспорта молекул. Бактерии могут снижать количество этих каналов или изменять их структуру, блокируя проникновение антибиотика в периплазматическое пространство [21, 16].

Эффлюксные насосы (Efflux Pumps): Специализированные транспортные системы активно «выкачивают» антибиотики из клетки, поддерживая их концентрацию на уровне ниже летального [17].

2. Инактивация антибиотиков ферментами [2].

Бактерии вырабатывают ферменты, которые разрушают структуру антибиотика или химически модифицируют его [2, 13].

Бета-лактамазы (β -lactamases): Ферменты, гидролизующие бета-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины) [2, 15].

БЛРС (ESBL): Бета-лактамазы расширенного спектра, обеспечивающие устойчивость к цефалоспорином III поколения и азтреонаму [6, 2, 15].

Карбапенемазы (KPC): Ферменты, разрушающие даже карбапенемы – антибиотики «последней надежды», последней линии [18].

Индукцибельные AmpC – это специфические бета-лактамазы, кодируемые в хромосомах определенных бактерий. Согласно источникам, этот механизм имеет следующие особенности: [16].

- **Механизм активации:** В отличие от плазмидных бета-лактамаз, эти ферменты не вырабатываются постоянно [23]. Гены, отвечающие за их синтез, активируются («включаются») только под воздействием индукторов, которыми могут выступать определенные антибиотики, аминокислоты или биологические жидкости организма, а также в результате спонтанных мутаций.

- **Группа микроорганизмов (MYSPACE):** Данный механизм наиболее характерен для группы бактерий, часто обозначаемой акронимом MYSPACE, в которую входят: *Morganella*, *Yersinia*, *Serratia*, *Providencia*, *Aeromonas*, *Citrobacter*, *Enterobacter* [20].

- **Клиническое значение:** Основная опасность заключается в том, что при лабораторном тестировании такие бактерии могут демонстрировать ложную чувствительность к препаратам. Это происходит потому, что в неиндуцированном состоянии (без присутствия индуктора) фермент не активен, однако в процессе лечения пациента антибиотиком выработка AmpC резко возрастает, что приводит к неэффективности терапии [15].

Индукцибельные AmpC можно сравнить с «режимом тревоги» в системе безопасности: в обычное время защита отключена и здание кажется открытым, но как только срабатывает определенный датчик (появление антибиотика), система мгновенно блокирует все входы и выходы [23].

Модифицирующие ферменты: например, аминогликозид-модифицирующие ферменты, которые присоединяют к препарату химические функциональные группы, блокируя его активность [23].

3. Модификация мишени действия [21].

Бактерия изменяет структуру молекулы, на которую нацелен антибиотик, сохраняя при этом ее функциональность для своей жизнедеятельности:

Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ): Изменение структуры ПСБ (например, ген *mecA* у золотистого стафилококка) делает невозможным связывание бета-лактамных антибиотиков с клеточной стенкой [21, 4].

ДНК-гираза: Мутации в генах, кодирующих этот фермент, приводят к устойчивости к фторхинолонам [21, 15].

Следует понимать, что практически любой механизм резистентности может быть обнаружен у большинства бактерий и что один вид бактерий или представители целого семейства могут задействовать несколько механизмов защиты от действия АБ. Клинически значимые примеры бактерий, задействующие различные механизмы антимикробной резистентности представлены в таблице 2 [25].

Таблица 2. Механизмы антимикробной резистентности у клинически важных бактерий [25]

Тип бактерий	Группа антибиотиков	Распространенные механизмы	Другие механизмы
<i>Staphylococcus spp.</i>	Пенициллины	β -лактамаза (пенициллиназа)	Измененные пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
	Пенициллиназо-устойчивые пенициллины	Измененные ПСБ (гены <i>mecA</i> и <i>mecC</i>),	Продукция метициллиназы, гиперпродукция β -лактамазы
	Фторхинолоны	Активный эффлюкс; измененная ДНК-гираза	Слабый транспорт через мембрану

	Эритромицин и/или клиндамицин	Измененные рибосомальные мишени (конститутивные или индуцибельные)	Активный эффлюкс эритромицина
	Гликопептиды	Измененные белки связывания с клеточной стенкой	Приобретение гена <i>vanA/B</i> (редко на сегодняшний день)
<i>S. pneumoniae</i>	β -лактамы	Измененная клеточная стенка; низкоаффинные ПСБ	
	Эритромицин и/или клиндамицин	Измененные рибосомальные мишени (ген <i>erm</i>) (конститутивные или индуцибельные)	Активный эффлюкс эритромицина
<i>Enterococcus spp.</i>	β -лактамы	Измененная клеточная стенка; низкоаффинные ПСБ	β -лактамаза
	Аминогликозиды	изменение мембраны; аминогликозид- модифицирующие ферменты (АМЭ),	Измененные участки рибосомального связывания
	Гликопептиды	Измененные белки связывания с клеточной стенкой	Измененные ПСБ измененный мембранный транспорт
	Пенициллины	β -лактамаза	Измененные ПСБ

		(пенициллиназа),	
<i>H. influenzae</i>	Триметоприм-сульфаметоксазол	Измененные ферментные мишени	
	Хлорамфеникол	Хлорамфеникол ацетилтрансфераза	Измененный мембранный транспорт
	Пенициллины	β -лактамаза (пенициллиназа)	Измененные ПСБ
<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефалоспорины	Измененные ПСБ	Измененный мембранный транспорт
	Фторхинолоны	Измененная ДНК-гираза	Измененный мембранный транспорт
	Тетрациклин	Активный эффлюкс	
	Спектиномицин	Измененная рибосомальная мишень	Активный эффлюкс
	Пенициллины	β -лактамаза (пенициллиназа)	Измененные ПСБ
<i>Enterobacteriaceae</i>	Аминогликозиды	Активный эффлюкс; измененные порины	
	Фторхинолоны	Измененная ДНК-гираза	Измененный транспорт через наружную мембрану
	Тетрациклин	Активный эффлюкс	

	Триметоприм-сульфаметоксазол	Измененные ферментные мишени	
	β -лактамы	β -лактамазы; измененные порины	Измененные ПСБ; низкая протонная движущая сила; металло- β -лактамазы (МБЛ) (например, VIM, IMP и др.)
<i>Pseudomonas spp</i>	Аминогликозиды	Активный эффлюкс; измененные порины	
	Фторхинолоны	Измененная ДНК-гираза	Измененный транспорт через наружную мембрану
	β -лактамы	β -лактамазы; измененные порины	Измененные ПСБ; низкая протонная движущая сила; карбапенемазы (например, ферменты OXA)
<i>Acinetobacter spp.</i>	Аминогликозиды	Активный эффлюкс; измененные порины	
	Фторхинолоны	Измененная ДНК-гираза	Измененный транспорт через наружную мембрану

Генетические основы распространения резистентности [2]

Как было сказано ранее, резистентность может быть **природной** (врожденной) или **приобретенной** в ходе горизонтального переноса генов (HGT) [25, 33].

Горизонтальный перенос генов (или генетический обмен) – это процесс, при котором бактерии передают генетический материал другим особям, не являющимся их прямым потомством. В отличие от вертикальной передачи (от родительской клетки к дочерним при бинарном делении), горизонтальный перенос позволяет бактериям быстро приобретать новые свойства, такие как устойчивость к антибиотикам или факторы вирулентности [6].

Выделяют три основных механизма этого процесса [24, 25]:

1. Трансформация (Transformation) [8].

Этот процесс заключается в захвате свободных фрагментов ДНК из окружающей среды.

- Бактерии, способные к поглощению такой ДНК, называются компетентными.
- У грамположительных бактерий (например, *S. pneumoniae*) фрагмент ДНК связывается с рецептором на поверхности, после чего одна цепь ДНК гидролизуется, а вторая проникает внутрь и встраивается в геном [8].
- У грамотрицательных бактерий (например, *H. influenzae*) существуют специфические последовательности нуклеотидов, которые позволяют клетке распознавать и поглощать ДНК только близкородственных видов.

2. Трансдукция (Transduction) [41, 8].

Это перенос генетического материала от одной бактерии к другой с помощью бактериофагов (вирусов, поражающих бактерии) [41].

Существует два типа трансдукции:

- **Обобщенная (генерализованная):** происходит при случайной упаковке фрагментов ДНК бактерии-хозяина в капсид фага во время его сборки [41].
- **Специализированная:** фаг переносит только определенные гены бактерии, которые располагались в ее хромосоме рядом с местом встраивания генома вируса (профага) [41].

3. Конъюгация (Conjugation)[34].

Единственный механизм, требующий непосредственного контакта между клетками [22].

- У грамотрицательных бактерий процесс инициируется F-плазмидой («плазмидой фертильности»), которая кодирует создание половых пилей (sex pili). Пили устанавливают контакт с клеткой-реципиентом, после чего копия плазмиды передается в новую клетку [34].
- У некоторых грамположительных бактерий (например, *Enterococcus faecalis*) обмен происходит не через пили, а через коагрегацию клеток под воздействием специфических сигнальных молекул – феромонов.

Важную роль в горизонтальном переносе играют специфические структуры ДНК:

Плазмиды (R-факторы): Внехромосомные кольцевые ДНК, которые часто несут гены устойчивости. Они способны автономно реплицироваться и передаваться между бактериями в процессе конъюгации (через половые пили) [36].

Транспозоны («прыгающие гены»): Участки ДНК, которые перемещаются между хромосомой и плазмидами. Они могут переносить гены устойчивости к различным классам препаратов (аминогликозиды, тетрациклины) даже между неродственными видами [37].

Интегроны: Генетические системы, способные захватывать и экспрессировать кассеты генов резистентности [6].

Создание глобальной системы надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам и их использованием (GLASS) [2]

В ответ на серьёзную и растущую угрозу АМР Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала систему эпидемиологического контроля GLASS для укрепления доказательной базы по АМР посредством стандартизированного сбора, анализа, обмена и отчётности данных [4].

Система была запущена в 2015 году для эпидмониторинга устойчивости к противомикробным препаратам и расширена в 2020 году, чтобы включать данные об использовании АБ. Система получает данные об устойчивости из сектора здравоохранения по инфекциям как госпитального, так и внебольничного происхождения [49].

Был составлен отчёт, основанный на более чем 23 миллионах бактериологически подтверждённых инфекций, зарегистрированных 104 странами. Оценивалась устойчивость к 22 антибиотикам, применяемым для лечения восьми распространённых «проблемных» бактериальных патогенов, которые обладают способностью быстро вырабатывать устойчивость к АБ, а именно: *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, нетифоидные *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [6].

Эти патогены вызывают четыре типа инфекций, находящихся под надзором GLASS: (1) инфекции кровотока, (2) желудочно-кишечного тракта, (3) мочевых путей и (4) урогенитальную гонорею, что в сумме составляет 93

комбинации «тип инфекции–патоген–антибиотик». Моделируемые оценки учитывают национальные различия в структуре населения и охвате надзора, а также распределение устойчивости среди групп пациентов во времени, обеспечивая надёжную картину распространения «проблемных» патогенов на национальном, региональном и глобальном уровнях. [80].

С 2016 года 110 стран, включая три территории и области, представили данные по AMP в GLASS. В 2023 году данные представили 104 страны – это более чем на 300% больше по сравнению с 25 странами, сообщившими данные в 2016 году, в первый год сбора данных (рисунок 2) [49].

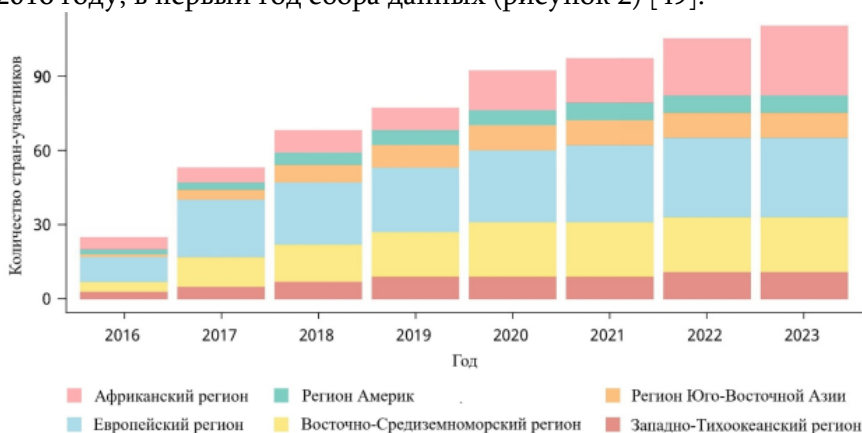


Рисунок 2. Число стран, сообщивших данные по AMP в GLASS по регионам ВОЗ, 2016–2023 гг. [80]

На настоящий момент уровень территорий, охваченных программой GLASS, позволяет формировать глобальные оценки AMP [66].

Несмотря на прогресс, остаются значительные пробелы. В 2023 году участие государств-членов было наименьшим в Регионе Америк (20,0%, 7 из 35 стран) и в Западно-тихоокеанском регионе (37,0%, 10 из 27 стран), и

лишь чуть более половины стран в Африканском (57,4%, 27 из 47) и Европейском (58,5%, 31 из 53) регионах сообщали данные в GLASS. Наибольшее участие отмечено в Регионе Юго-Восточной Азии (90,9%, 10 из 11 стран) и в Восточном Средиземноморском регионе (76,2%, 16 из 21 страны) [50].

К концу 2024 года в GLASS было зарегистрировано 130 стран, включая три территории и области. Из них 104 страны, охватывающие более 70% населения мира, представили данные по AMP за 2023 год – более чем 300% рост по сравнению с 25 странами в 2016 году [63].

Между 2016 и 2023 годами число инфекций с результатами тестирования чувствительности (antimicrobial sensitive testing AST), сообщённых ВОЗ на миллион населения, выросло по всем регионам для трёх из четырёх типов инфекций [49].

Национальные данные по AMP указывают на медианный годовой прирост числа отчётов AST для инфекций мочевыводящих путей на 26,0% (95% CrI: 17,3; 35,4), для инфекций крови на 20,0% (13,4; 26,8) и для желудочно-кишечных инфекций на 11,4% (3,0; 20,4). Эти увеличения свидетельствуют о том, что всё больше стран либо чаще проводят AST в рутинной клинической практике, либо расширяют надзор на дополнительные лечебные учреждения [54].

Тем не менее прогресс остаётся неравномерным. Покрытие GLASS по урогенитальной гонорее в 2023 году оставалось низким. Глобальные оценки AMP варьируют в зависимости от региона из-за различий в региональной отчётности [75].

Более того, более половины стран, сообщающих данные, всё ещё не имеют базовой инфраструктуры, необходимой для получения надёжных и всесторонних данных по AMR, что

создаёт проблему для глобального мониторинга. Только 46,2% (48 из 104) стран сообщили, что у них имеются все рекомендованные ВОЗ основные компоненты надёжной национальной системы наблюдения, включая обеспечение качества как для национальной референс-лаборатории, так и для широкой сети лабораторий наблюдения, а также соблюдение международных стандартов AST. Общий глобальный показатель полноты данных составил лишь 53,8% среди 104 стран, сообщивших данные по AMR в 2023 году, что отражает продолжающиеся трудности в охвате полного объёма и контекста AMR. Кроме того, большие части субсахарской Африки, Центральной Азии и Латинской Америки по-прежнему сообщают ограниченные или отсутствующие данные в GLASS, оставляя значительные пробелы в региональном покрытии и указывая на сохраняющееся неравенство в доступе к диагностике [70].

Глобальная устойчивость обширна, с большими региональными вариациями [22].

В 2023 году примерно одна из шести лабораторно подтверждённых бактериальных инфекций во всём мире была вызвана бактериями, устойчивыми к антибиотикам (рисунок 3) [79].

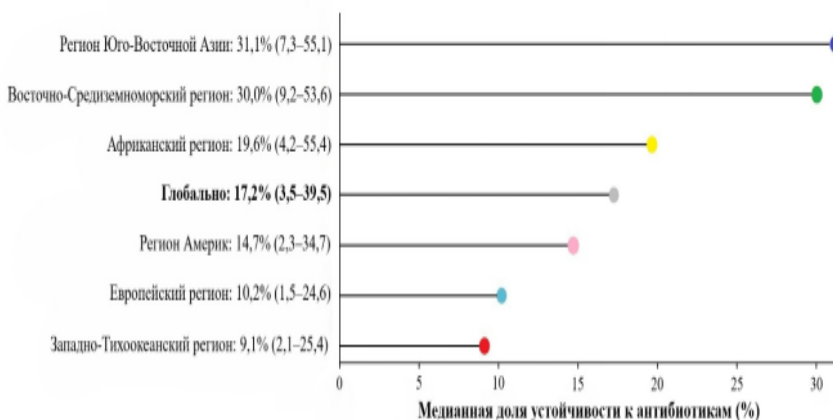


Рисунок 3. Медиана АМР по регионам ВОЗ, 2023 г. [50]

Медианная частота устойчивости была наиболее высокой при инфекциях мочевыводящих путей (примерно 1 из 3) и при инфекциях крови (1 из 6), и ниже при желудочно-кишечных (1 из 15) и урогенитальных гонококковых инфекциях (1 из 125). АМР была наиболее частой в регионах Юго-Восточной Азии и Восточного Средиземноморья (почти 1 из 3 инфекций), затем в Африканском регионе (1 из 5), все они выше глобальной медианы. Устойчивость была реже в Европейском регионе (1 из 10) и наименьшей в Западно-тихоокеанском регионе (1 из 11), что указывает на широкое региональное неравенство [14].

При инфекциях кровотока ведущими лекарственно-устойчивыми патогенами были грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli* и *K. pneumoniae*, устойчивые к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения. Устойчивость к цефалоспорином третьего поколения отмечена в 44,8% (39,3; 50,4) инфекций, вызванных *E. coli*, и в 55,2% (48,5; 61,7) инфекций, вызванных *K.*

pneumoniae. В Африканском регионе уровень устойчивости был особенно тревожным, превышая 70% для обоих патогенов [22].

Глобальная устойчивость к важным антибиотикам широкого спектра группы карбапенемы, составила 54,3% у *Acinetobacter spp.*, тогда как в регионе Юго-Восточной Азии частота устойчивости *K. pneumoniae* к препаратам этой группы при инфекциях крови достигала 41,2% (рисунок 4) [6].

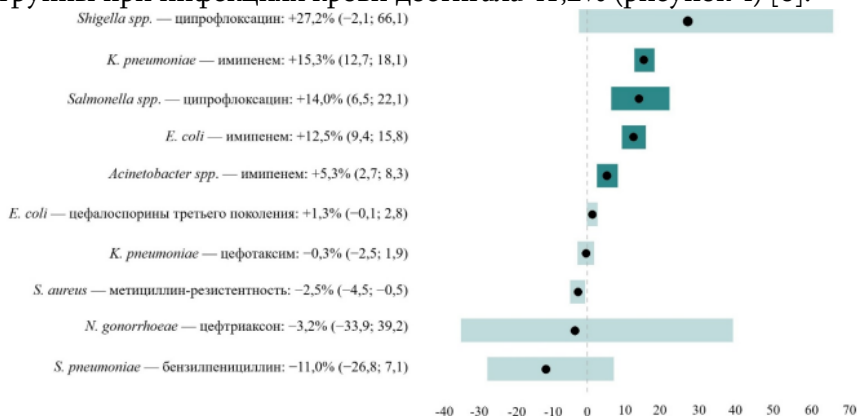


Рисунок 4. Тенденции AMR – медианное годовое изменение в процентах, 2018–2023 [58]

Серьезной проблемой остается метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA): глобальный уровень устойчивости в инфекциях крови составил 27,1% (23,5; 31,0), наивысший в Восточном Средиземноморском регионе – 50,3% (39,8; 60,8). Процент устойчивости *non-typhoidal Salmonella spp.* в инфекциях крови к ципрофлоксацину составил 18,0% (13,9; 22,9) глобально, наибольший в Европейском регионе – 36,2% (29,0; 44,2) [63].

В случаях желудочно-кишечных инфекций устойчивость к фторхинолонам у *Shigella spp.* составляла

29,7% (22,9; 37,5), достигая 75,5% (58,1; 87,3) в Юго-Восточной Азии [14].

При инфекциях мочевыводящих путей, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae*, устойчивость к часто используемым антибиотикам, включая цефалоспорины третьего поколения, фторхинолоны и ко-тримоксазол, обычно превышала 30% глобально [6].

Устойчивость *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам была почти повсеместной – 75,0% (70,9; 78,8) глобально. Хотя уровень устойчивости к цефтриаксону оставался низким – 0,3% (0,1; 0,6), его появление, особенно в Восточном Средиземноморском регионе 2,5% (0,8; 7,7), угрожает неэффективным эмпирическим лечением гонореи [22].

Именно с лекарственно-устойчивыми патогенами связаны тяжёлые клинические исходы вследствие неудачного лечения. Некоторые из таких патогенов, например карбапенем-резистентный *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*, ассоциируются с высокой летальностью, превышающей 30%. Другие патогены, включая *E. coli*, резистентную к цефалоспорином третьего поколения, и MRSA, характеризуются высокой заболеваемостью – число случаев более 10000 и 1,5 года жизни с инвалидностью на миллион населения [35].

Более подробная информация о распространенности «проблемных патогенов», их устойчивости к АБ, и возможный прогноз по дальнейшему распространению представлена в Таблице 3 [50, 32].

Таблица 3. Процент АМР в отношении «проблемных» патогенов в 2023 г. и предполагаемые тенденции роста (2018–2023) [50]

Характеристика патогена	АМР и тенденции
-------------------------	-----------------

Карбапенем резистентные <i>Acinetobacter spp.</i>	Патоген, устойчивый к АБ последней линии. 2023 г.: имипенем – 54,3% глобально (49,3–59,2); Восточное Средиземноморье – 66,5% (58,1–73,9). Тенденция: +5,3% в год (2,7–8,3).
<i>E. coli</i> , резистентные к цефалоспорином третьего поколения	Основной патоген при бактериемиях и инфекциях мочевыводящих путей (ИМП). Резистентность связана с продукцией ESBL. 2023 г.: устойчивость при инфекциях кровотока – 44,8% глобально (39,3–50,4); в Африканском регионе – 70,7% (62,3–78,0); при ИМП – 39,8% (33,9–46,0) глобально; Юго-Восточная Азия – 60,4% (51,8–68,4). Тенденция: стабильно.
Карбапенем резистентные <i>E. coli</i>	Проблемный патоген ОРИТ медицинских учреждений. 2023 г.: устойчивость при инфекциях кровотока – 2,4% (1,8–3,3) глобально; Юго-Восточная Азия – 17,5% (12,4–24,2); при ИМП – 2,6% (2,0–3,5) глобально. Тенденция: при инфекциях кровотока прирост +12,5% в год (9,4–15,8); при ИМП прирост +8,5% (6,1–11,0).
<i>K. pneumoniae</i> , резистентные к цефалоспорином третьего поколения	Основной патоген внутрибольничных инфекций; основной механизм – продукция ESBL/карбапенемаз. 2023 г.: при инфекциях кровотока устойчивость – 55,2% (48,5–61,7) глобально; Африка – 77,8% (73,1–81,9); при ИМП – 45,5% (38,6–52,5) глобально; Юго-Восточная Азия – 60,1% (54,9–65,0).

	Тенденция: стабильно.
Карбапенем резистентные <i>K. pneumoniae</i>	Ведущий патоген внутрибольничных инфекций; сопровождается высокой летальностью. 2023 г.: при инфекциях кровотока устойчивость – 16,7% (13,9–19,9) глобально; Юго-Восточная Азия – 41,2% (30,3–53,1); при ИМП – 10,9% (8,7–13,6) глобально; Юго-Восточная Азия (ИМП) – 31,1% (27,0–35,6). Тенденция: при инфекциях кровотока прирост +15,3% в год (12,7–18,1); при ИМП +12,9% (10,6–15,1).
Метициллин резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Ведущий патоген послеоперационных осложнений ОРИТ; единственный препарат выбора – ванкомицин. 2023 г.: при инфекциях кровотока устойчивость – 27,1% (23,5–31,0) глобально; Восточное Средиземноморье – 50,3% (39,8–60,8). Тенденция: в целом стабильно, снижение количества случаев в Юго-Восточной Азии, Европе и Западно-тихоокеанском регионе.
Фторхинолон резистентные <i>non typhoidal Salmonella spp.</i>	Ответственен за инфекции пищеварительного тракта; фактором, способствующим распространению, является широкое применение антибиотиков в животноводстве. 2023 г.: при инфекциях кровотока устойчивость – 18,0% (13,9–22,9) глобально; Европа – 36,2% (29,0–44,2); при инфекциях желудочно-кишечных

	инфекциях (ЖКИ) устойчивость – 16,3% (13,8–19,1) глобально; Европа – 23,9% (20,0–28,2). Тенденция: при инфекциях кровотока прирост составляет +9,4% в год (3,9–15,3); при ЖКИ – +14,0% (6,5–22,1).
Фторхинолон резистентные <i>Shigella spp.</i>	Энтеропатоген; в случае наличия резистентности лечение пероральными препаратами неэффективно. 2023 г.: устойчивость при ЖКИ – 29,7% (22,9–37,5) глобально; Юго-Восточная Азия – 75,5% (58,1–87,3). Тенденция: при ЖКИ увеличения числа случаев не ожидается.
Фторхинолон и/или цефалоспорин резистентные <i>N. Gonorrhoeae</i>	Встречается при инфекциях передающихся половым путем (ИППП) практически повсеместно; основной проблемой является высокий уровень резистентности к фторхинолонам. 2023 г.: Устойчивость к фторхинолонам достигает 75,0% (70,9–78,8) глобально; Юго-Восточная Азия – 87,8% (79,3–93,2); устойчивость к цефтриаксону – 0,3% (0,1–0,6) глобально; Восточное Средиземноморье – 2,5% (0,8–7,7). Тенденция: рост устойчивости к цефтриаксону не прогнозируется (данные ограничены).

Тенденции АМР указывают на растущую угрозу со стороны **грамотрицательных** бактериальных патогенов [57, 63].

Согласно отчету GLASS, АМР увеличивалась в 40% комбинаций «патоген-антибиотик», отслеживаемых для глобальных временных тенденций между 2018 и 2023 годами, с годовыми приростами от 5% до 15%, в зависимости от комбинации [68].

Устойчивость к антибиотикам широкого и расширенного спектра особенно к карбапенемам и фторхинолонам среди ключевых грамотрицательных патогенов, включая *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Salmonella spp.*, неуклонно растёт, что вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку карбапенемы рассматриваются как препараты последнего ряда для лечения тяжёлых инфекций. Рост АМР ограничивает разработку и применение схем эмпирической терапии бактериальных инфекций, и приводит к переходу от перорального к внутривенному введению препаратов, включая более широкое использование антибиотиков второй и последней линии (рисунок 4) [63].

Страны с низким уровнем надзора за АМР сообщают о более высоких уровнях устойчивости [50].

Существует сильная обратная корреляция между уровнем надзора за АМР в стране и её сообщаемой медианной АМР. Эта закономерность может отражать как действительно более высокую устойчивость в условиях с ограниченными возможностями по надзору за АМР (возможно в сочетании с плохими клиническими практиками и низким уровнем общественного здравоохранения), так и в получении неточных данных, например выборочное взятие проб в небольших больницах или у пациентов с тяжёлыми инфекциями [50, 57].

На рисунке 5 показано соотношение для каждой из 95 стран между медианным процентом устойчивости по всем комбинациям «патоген-антибиотик», сообщённым для

инфекций крови, и числом инфекций с результатами AST на миллион населения [67].

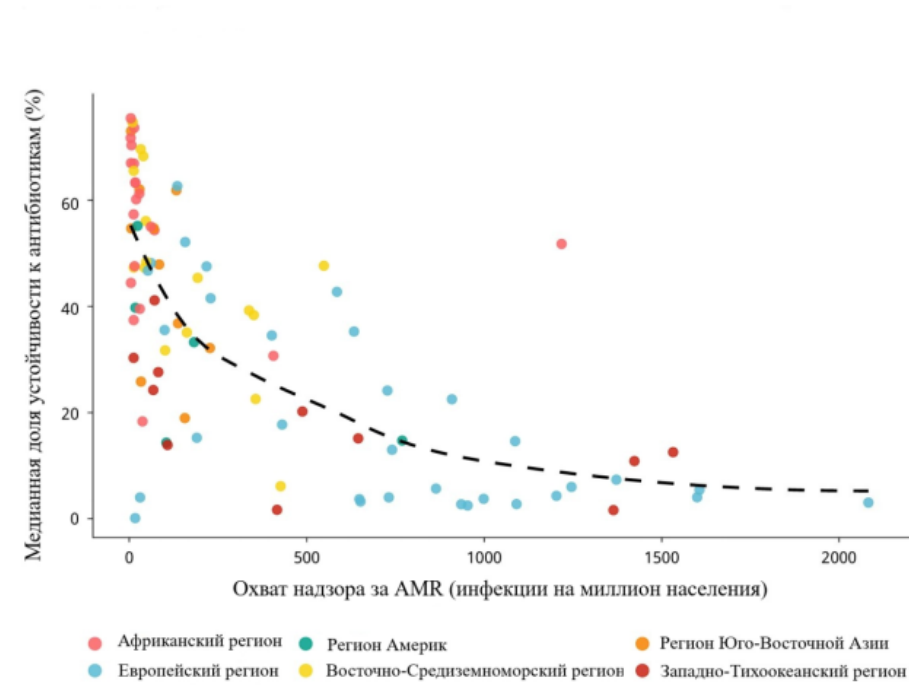


Рисунок 5. Медианный национальный процент АМР при инфекциях крови по регионам, 2023 [67]

Недостаточное оснащение диагностических лабораторий ограничивает как получение репрезентативных и надёжных данных по устойчивости, так и внедрение адекватных мер профилактики инфекций, контроля и рационального использования антибиотиков. В субсахарской Африке только 1,3% клинических лабораторий имеют возможность проводить бактериологические исследования, и из них лишь 18% имеют доступ к автоматизированным системам определения чувствительности к антибиотикам [74].

Молекулярная диагностика, необходимая для выявления механизмов устойчивости и помогающая в рациональном использовании антибиотиков, во многих регионах с ограниченными ресурсами просто недоступна. В отсутствие диагностической инфраструктуры для оценки чувствительности бактерий к антибиотикам клиницисты вынуждены полагаться исключительно на эмпирическое лечение, которое может не соответствовать индивидуальным или местным паттернам устойчивости. Этот диагностический разрыв не только увеличивает риск неадекватного назначения и неэффективности лечения, но и ставит под сомнение сам факт наблюдения за АМР, снижая точность и репрезентативность данных по устойчивости. В результате важные антибиотики широкого спектра, такие как карбапенемы – предназначенные исключительно для лечения тяжёлых инфекций, вызванных полирезистентными патогенами и требующие тщательного мониторинга, чтобы предотвратить чрезмерное использование – часто применяются в качестве меры предосторожности для компенсации пробелов в диагностике и надзоре, несмотря на неопределённость их эффективности и безопасности. Решение этих проблем требует инвестиций как в диагностические возможности, так и в системы наблюдения, чтобы данные по устойчивости соответствовали действительности и отражали реальные клинические условия в учреждениях здравоохранения различных регионов [78].

Выводы:

- Обзор литературы, проведённый для этого исследования, подтвердил высокие показатели устойчивости, полученные благодаря участию в программе GLASS. Опубликованные исследования часто сообщали о ещё более высоких уровнях

устойчивости, чем данные наблюдения, вероятно, отражая смещение в сторону данных, собранных в небольших больницах и госпиталях [78, 79].

- Анализ 93 комбинаций «тип инфекции–патоген–антибиотик» показывает глобальную картину АМР, характеризующуюся широким распространением устойчивости к жизненно важным антибиотикам первой, второй и последней линии, но с существенными вариациями между патогенами и регионами [63].
- Тем не менее, расширение охвата наблюдения по регионам, участвующим в программе, является достижением, отражающим растущую глобальную приверженность борьбе с АМР [50].
- Чтобы поддержать этот прогресс и обеспечить использование данных наблюдения для разработки основанных на доказательствах политик, страны должны укреплять свои системы наблюдения, делая их более репрезентативными. Это включает устойчивые инвестиции в высококачественную, всестороннюю цифровую инфраструктуру для надёжного сбора, управления и отчётности данных. Усиление электронных систем анализа и сбора данных об АМР должно обеспечивать своевременное информирование о ситуации всех стран участниц программы. [57].
- Между тем, разработка новых антибиотиков остаётся слабой, и в ближайшем будущем вряд ли появятся эффективные альтернативы для нескольких наиболее насущных угроз [3].
- Данные, предоставляемые в GLASS, дают представление о национальной системе надзора за

АМР в конкретном регионе, включая оценку системы здравоохранения и репрезентативность данных по устойчивости для комбинаций «тип инфекции – патоген – антибиотик», а также наличие соответствующих демографических, клинических и эпидемиологических данных о пациентах, которые улучшают интерпретацию национальных рекомендаций по проблемам, связанным с АМР [62].

- Социально-экономические факторы и организация систем здравоохранения являются ключевыми определяющими бремени антимикробной резистентности, причём частота устойчивости возрастает по мере ослабления организации систем здравоохранения [11].
- Возможности лечения инфекций, вызванных резистентными патогенами, остаётся низкой. Профилактика таких инфекций часто затруднена [34, 43].
- По мере того, как устойчивость к антибиотикам продолжает расти, особенно среди грамотрицательных бактерий, и по мере того, как системы здравоохранения сталкиваются с ограничениями в диагностике, надзоре и доступе к эффективным препаратам, формируется порочный круг, в котором ограниченные возможности лечения приводят к более тяжёлым исходам, а недостаточный надзор и слабая инфраструктура препятствуют своевременному выявлению и контролю устойчивости. В результате антимикробная резистентность становится не только биологической угрозой, но и отражением системных проблем в здравоохранении, особенно в странах с низким и

средним уровнем дохода, что ведет ограничению сбора данных об АМР, в первую очередь из-за низкого уровня микробиологической диагностики. [69, 74].

- Успешная терапия инфекций, вызванных «проблемными» устойчивыми патогенами, будет зависеть от способности лабораторий быстро идентифицировать механизмы резистентности к АБ (например, с помощью МСФ-масс-спектрометрии или ПЦР) и внедрения принципов рационального использования антибиотиков [79].

Antibiotic Resistance as a Global Problem: Mechanisms of Development, Control and Forecasting Using the GLASS Programme

Mikhail Zubkov, PhD, lecturer
Tbilisi Humanitarian University

Abstract

Relevance: In 2016, at the high level of the UN General Assembly, the steady growth of antimicrobial resistance (AMR) was recognised as a global problem and is currently considered one of the 10 most serious threats to humanity [14, 49]. Since bacteria are capable of adapting to new drugs in extremely short periods of time, and the development of new antibiotics requires enormous financial and time investments, the problem cannot be solved without combining efforts to control AMR at the national and global levels [1, 2]. The **GLASS** system (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), launched by the World Health Organization (WHO), is the main tool playing a fundamental role in combating the growth of AMR, providing global surveillance of this problem through active international cooperation [54, 1, 2].

Objective: to analyse the effectiveness of epidemiological control and prediction of AMR based on data from various sources as a result of the participation of different countries and regions of the world in the GLASS programme.

Methods: A literature review was conducted using various databases, including PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Web of Science, focusing on studies dedicated to AMR issues from 2000 to 2024. Search terms included "antibiotic resistance," "resistance mechanisms," "AMR epidemiology," and "prevalence of resistant pathogens." A total of 80 articles were selected based on the specified criteria, including resistance mechanisms, epidemiological data on the prevalence of certain pathogens, nosological forms of bacterial infections caused by resistant strains and their outcomes, as well as the quality of public health services.

Results: The GLASS system tracks the resistance of the eight most common bacterial "problem" pathogens (including *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, etc.) to 22 antibiotics [49, 50]. Data from 104 countries on more than 23 million confirmed cases of infections caused by "problematic" pathogens between 2016 and 2023 were collected and analysed [58, 59, 61].

It was found that, on average, 17.2% of bacterial infections worldwide are caused by resistant strains, and the increase in resistance is steadily growing across regions from year to year and globally amounts to 17.9%, ranging from 3.5% to 39.5% depending on the combination of infection, pathogen and antibiotic [63, 70]. Serious problems have also been identified in the following areas: data collection, microbiological diagnosis, and irrational use of antibiotics, especially in low- and middle-income countries, which further accelerates the spread of resistant pathogens on a global scale [76, 77]. The results highlight three dominant pathways of resistance: target site modification, enzymatic degradation (e.g. β -lactamases), and horizontal gene

transfer via plasmids and transposons. Notably, resistance to last-line antibiotics (e.g., colistin, carbapenems) is increasing in pathogens such as *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*, with treatment failure rates exceeding 50% in some regions [3].

Conclusion: AMR is a quantifiable, escalating crisis that undermines decades of progress in infectious disease control. Addressing the problem requires coordinated action by the international community. The GLASS programme is an effective tool for epidemiological surveillance of AMR growth and for developing timely recommendations for AMR control. In this regard, WHO calls on all countries to provide the GLASS system with quality data by 2030. This is necessary for the development of accurate treatment protocols and long-term strategies for the survival of humanity in the "post-antibiotic era".

Keywords: Antimicrobial resistance (AMR), Antibiotic resistance, GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), Resistance mechanisms, Epidemiological surveillance, Problem pathogens, Global health.

Список литературы

1. F. Baquero, J. L. Martínez, V. F. Lanza, et al., "Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance," *Clinical Microbiology Reviews* 34, no. 4 (2021): e00050-19.
2. W. P. J. Smith, B. R. Wucher, C. D. Nadell, and K. R. Foster, "Bacterial Defences: Mechanisms, Evolution and Antimicrobial Resistance," *Nature Reviews Microbiology* 21, no. 8 (2023): 519–534.
3. CDC, Antimicrobial Resistance Facts and Stats. Antimicrobial Resistance (2025), <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/facts-stats/index.html>.

4. T. R. Walsh, A. C. Gales, R. Laxminarayan, and P. C. Dodd, Antimicrobial Resistance: Addressing a Global Threat to Humanity (Public Library of Science, 2023), e1004264.
5. R. Ranjbar and M. Alam, “Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis,” Evidence Based Nursing 27, no. 1 (2024): 16.
6. G. Kapoor, S. Saigal, and A. Elongavan, “Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A Guide for Clinicians,” Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology 33, no. 3 (2017): 300–305.
7. P. Nardulli, G.G. Hall, A. Quarta, et al., “Antibiotic Abuse and Antimicrobial Resistance in Hospital Environment: A Retrospective Observational Comparative Study,” Medicina 58, no. 9 (2022): 1257.
8. C. M. Thomas and K. M. Nielsen, “Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer Between Bacteria,” Nature Reviews Microbiology 3, no. 9 (2005): 711–721.
9. Y. Zhu, W. E. Huang, and Q. Yang, “Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria,” Infection and Drug Resistance 15 (2022): 735–746.
10. L. A. Dever, “Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics,” Archives of Internal Medicine 151, no. 5 (1991): 886–895.
11. A. H. Holmes, L. S. P. Moore, A. Sundsfjord, et al., “Understanding the Mechanisms and Drivers of Antimicrobial Resistance,” Lancet 387, no. 10014 (2016): 176–187.
12. G. Wright, “Bacterial Resistance to Antibiotics: Enzymatic Degradation and Modification,” Advanced Drug Delivery Reviews 57, no. 10 (2005): 1451–1470.

13. M. Mora-Ochomogo and C. T. Lohans, “ β -Lactam Antibiotic Targets and Resistance Mechanisms: From Covalent Inhibitors to Substrates,” *RSC Medicinal Chemistry* 12, no. 10 (2021): 1623–1639.
14. J. M. Munita and C. A. Arias, “Mechanisms of Antibiotic Resistance,” in *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens* (2016), 481–511.
15. G. A. Jacoby, “AmpC β -Lactamases,” *Clinical Microbiology Reviews* 22, no. 1 (2009): 161–182.
16. S. Chevalier, E. Bouffartigues, J. Bodilis, et al., “Structure, Function and Regulation of *Pseudomonas aeruginosa* Porins,” *FEMS Microbiology Reviews* 41, no. 5 (2017): 698–722.
17. L. Huang, C. Wu, H. Gao, et al., “Bacterial Multidrug Efflux Pumps at the Frontline of Antimicrobial Resistance: An Overview,” *Antibiotics (USSR)* 11, no. 4 (2022): 520.
18. K. Poole, K. Krebes, C. McNally, and S. Neshat, “Multiple Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Evidence for Involvement of an Efflux Operon,” *Journal of Bacteriology* 175, no. 22 (1993): 7363–7372.
19. D. Drew, R. A. North, K. Nagarathinam, and M. Tanabe, “Structures and General Transport Mechanisms by the Major Facilitator Superfamily (MFS),” *Chemical Reviews* 121, no. 9 (2021): 5289–5335.
20. X. Z. Li, P. Plésiat, and H. Nikaido, “The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria,” *Clinical Microbiology Reviews* 28, no. 2 (2015): 337–418.
21. D. S. Prakash, I. Gupta, S. Singhal, D. Pala, and T. M. Munawar, “Antibiotic Resistance in Pathogens—A Global Concern,” *Quorum Quenching: A Chemical Biological Approach for Microbial Biofilm Mitigation and Drug Development* 22 (2023): 150.

22. R. E. W. Hancock and D. P. Speert, "Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and Impact on Treatment," *Drug Resistance Updates* 3, no. 4 (2000): 247–255.
23. E. B. M. Breidenstein, C. de la Fuente-Núñez, and R. E. W. Hancock, "*Pseudomonas aeruginosa*: All Roads Lead to Resistance," *Trends in Microbiology* 19, no. 8 (2011): 419–426.
24. E. Drenkard, "Antimicrobial Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms," *Microbes and Infection* 5, no. 13 (2003): 1213–1219.
25. Y. Guo, G. Song, M. Sun, J. Wang, and Y. Wang, "Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 10 (2020): 107.
26. S. A. Anuj, H. P. Gajera, D. G. Hirpara, and B. A. Golakiya, "Interruption in Membrane Permeability of Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* With Cationic Particles of Nano-Silver," *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 127 (2019): 208–216.
27. S. S. Costa, B. Sobkowiak, R. Parreira, et al., "Genetic Diversity of *norA*, Coding for a Main Efflux Pump of *Staphylococcus aureus*," *Frontiers in Genetics* 9 (2019): 421435.
28. T. J. Foster, "The Remarkably Multifunctional Fibronectin Binding Proteins of *Staphylococcus aureus*," *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 35 (2016): 1923–1931.
29. S. Jang, "Multidrug Efflux Pumps in *Staphylococcus aureus* and Their Clinical Implications," *Journal of Microbiology* 54 (2016): 1–8.

30. S. Khan, U. W. Sallum, X. Zheng, G. J. Nau, and T. Hasan, "Rapid Optical Determination of β -Lactamase and Antibiotic Activity," *BMC Microbiology* 14 (2014): 84.
31. Y. Harada, Y. Chong, N. Shimono, et al., "Nosocomial Spread of Meticillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With β -Lactam-Inducible Arbekacin Resistance," *Journal of Medical Microbiology* 63, no. 5 (2014): 710–714.
32. S. M. Soucy, J. Huang, and J. P. Gogarten, "Horizontal Gene Transfer: Building the Web of Life," *Nature Reviews Genetics* 16, no. 8 (2015): 472–482.
33. A. Norman, L. H. Hansen, and S. J. Sørensen, "Conjugative Plasmids: Vessels of the Communal Gene Pool," *Philosophical Transactions of the Royal Society, B: Biological Sciences* 364, no. 1527 (2009): 2275–2289.
34. N. A. Lermينياux and A. D. S. Cameron, "Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Clinical Environments," *Canadian Journal of Microbiology* 65, no. 1 (2019): 34–44.
35. S. Babakhani and M. Oloomi, "Transposons: The Agents of Antibiotic Resistance in Bacteria," *Journal of Basic Microbiology* 58, no. 11 (2018): 905–917.
36. P. M. Bennett, "Plasmid Encoded Antibiotic Resistance: Acquisition and Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Bacteria," supplement, *British Journal of Pharmacology* 153, no. S1 (2008): S347–S357.
37. P. Sabbagh, M. Rajabnia, A. Maali, and E. Ferdosi-Shahandashti, "Integron and Its Role in Antimicrobial Resistance: A Literature Review on Some Bacterial Pathogens," *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 24, no. 2 (2021): 136–142.
38. C. S. Lewin and S. G. B. Amyes, "The Role of the SOS Response in Bacteria Exposed to Zidovudine or

- Trimethoprim,” *Journal of Medical Microbiology* 34, no. 6 (1991): 329–332.
39. . Davies, G. B. Spiegelman, and G. Yim, “The World of Subinhibitory Antibiotic Concentrations,” *Current Opinion in Microbiology* 9, no. 5 (2006): 445–453.
 40. A. Crits-Christoph, H. A. Hallowell, K. Koutouvalis, and J. Suez, “Good Microbes, Bad Genes? The Dissemination of Antimicrobial Resistance in the Human Microbiome,” *Gut Microbes* 14, no. 1 (2022): 2055944.
 41. M. Brown-Jaque, W. Calero-Cáceres, and M. Muniesa, “Transfer of Antibiotic-Resistance Genes via Phage-Related Mobile Elements,” *Plasmid* 79 (2015): 1–7.
 42. C. J. H. Von Wintersdorff, J. Penders, J. M. Van Niekerc, et al., “Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems Through Horizontal Gene Transfer,” *Frontiers in Microbiology* 7 (2016): 173.
 43. P. Durão, S. Trindade, A. Sousa, and I. Gordo, “Multiple Resistance at No Cost: Rifampicin and Streptomycin a Dangerous Liaison in the Spread of Antibiotic
 44. D. I. Andersson and D. Hughes, “Antibiotic Resistance and Its Cost: Is It Possible to Reverse Resistance?,” *Nature Reviews Microbiology* 8, no. 4 (2010): 260–271.
 45. D. I. Andersson, S. M. Patin, A. I. Nilsson, and E. Kugelberg, “The Biological Cost of Antibiotic Resistance,” in *Enzyme-Mediated Resistance to Antibiotics: Mechanisms, Dissemination, and Prospects for Inhibition* (2007), 339–348.
 46. J. W. A. Rossen, A. W. Friedrich, and J. Moran-Gilad, “Practical Issues in Implementing Whole-Genome-Sequencing in Routine Diagnostic Microbiology,” *Clinical Microbiology and Infection* 24, no. 4 (2018): 355–360.

47. M. Nguyen, S. W. Long, P. F. McDermott, et al., "Using Machine Learning to Predict Antimicrobial MICs and Associated Genomic Features for Nontyphoidal Salmonella," *Journal of Clinical Microbiology* 57, no. 2 (2019): 10-1128, <https://doi.org/10.1128/jcm.01260-18>.
48. P. J. Simner, S. Miller, and K. C. Carroll, "Understanding the Promises and Hurdles of Metagenomic Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for Infectious Diseases," *Clinical Infectious Diseases* 66, no. 5 (2018): 778–788.
49. World Health Organization, *Global Antibiotic Resistance Surveillance Report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. Geneva: World Health Organization; 2025.
50. World Health Organization, *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2024*. Geneva: World Health Organization; 2024.
51. World Health Organization, *GLASS Methodology for Surveillance of Antimicrobial Resistance*. Geneva: World Health Organization; 2023.
52. World Health Organization, *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS): Early Implementation Report*. Geneva: World Health Organization; 2017.
53. World Health Organization, *GLASS Manual for Early Implementation: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*. Geneva: World Health Organization; 2015.
54. World Health Organization, *GLASS Guide for National Antimicrobial Resistance Surveillance Systems*. Geneva: World Health Organization; 2016.

55. World Health Organization, *GLASS: Surveillance of Antimicrobial Consumption – Technical Guide*. Geneva: World Health Organization; 2020.
56. World Health Organization, *One Health Approach in the Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)*. Geneva: World Health Organization; 2021.
57. World Health Organization, *GLASS Country Progress Report*. Geneva: World Health Organization; 2023.
58. World Health Organization, *GLASS Technical Manual for Bacteriology in AMR Surveillance*. Geneva: World Health Organization; 2019.
59. Editorial, “Antimicrobial Resistance Through the Looking-GLASS,” *The Lancet Infectious Diseases* 23, no. 2 (2023): 131.
60. WHO GLASS Collaborating Group, “Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS): Early Implementation and Lessons Learned,” *Clinical Microbiology and Infection* 26, no. 5 (2020): 583–591.
61. WHO GLASS Technical Group, “Global Surveillance of Antimicrobial Resistance: The WHO GLASS Initiative and Its Methodological Framework,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75, no. 2 (2020): 251–258.
62. H. C. Malmborg, L. L. Jureen, et al., “Implementing the WHO GLASS Programme: Challenges and Opportunities for Low- and Middle-Income Countries,” *BMC Medicine* 18 (2020): 215.
63. M. Balasegaram, R. S. Hendriksen, et al., “Strengthening Global AMR Surveillance: The Role and Impact of GLASS on Data Collection and Reporting,” *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 32 (2023): 120–128.
64. A. C. Seale, N. C. Gordon, J. Islam, S. J. Peacock, and J. A. G. Scott, “Using the WHO Global Antimicrobial Resistance

- Surveillance System (GLASS) in Low- and Middle-Income Settings,” *BMC Medicine* 15 (2017): 214.
65. R. S. Hendriksen, H. Zankari, et al., “Integration of Whole-Genome Sequencing Into the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS),” *Microbial Genomics* 7, no. 11 (2021): 000673.
 66. WHO GLASS Technical Group, “Incorporating Antimicrobial Consumption Data Into GLASS: Methods and Global Trends,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 77, no. 4 (2022): 1001–1012.
 67. E. Tacconelli, A. Cassini, S. H. Hsu, et al., “Global Priority Pathogens and the Role of GLASS in Monitoring Resistance Trends,” *Clinical Infectious Diseases* 68, no. 3 (2019): 318–327.
 68. E. A. Ashley, P. Turner, et al., “Surveillance of Antimicrobial Resistance in Resource-Limited Settings Using the GLASS Framework,” *Tropical Medicine & International Health* 25, no. 1 (2020): 5–14.
 69. J. A. J. Meier, P. Zarb, et al., “National Implementation of the WHO GLASS Programme: Experiences From Early Adopter Countries,” *Infection Control & Hospital Epidemiology* 41, no. 11 (2020): 1305–1313.
 70. S. A. Laxminarayan, H. Goossens, et al., “Using GLASS Data to Inform National Action Plans on Antimicrobial Resistance,” *BMJ Global Health* 6, no. 4 (2021): e005216.
 71. M. J. van der Heijden, F. A. Gandra, et al., “Quality Assurance and Standardization in the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS),” *Clinical Microbiology Reviews* 34, no. 3 (2021): e00123–20.
 72. P. P. O’Brien, C. Delory, et al., “Global Monitoring of Antimicrobial Consumption Within the GLASS Framework,”

- International Journal of Antimicrobial Agents* 57, no. 2 (2021): 106240.
73. J. M. J. Walker, A. R. M. Lim, et al., “National AMR Reference Laboratories and Their Role in GLASS Reporting,” *Journal of Clinical Microbiology* 58, no. 9 (2020): e00345-20.
74. K. C. Carroll, P. J. Simner, et al., “Diagnostic Laboratory Capacity and the WHO GLASS Initiative,” *Clinical Microbiology and Infection* 27, no. 6 (2021): 807–815.
75. S. K. Wertheim, L. M. H. Ndir, et al., “Implementing GLASS in Sub-Saharan Africa: Progress and Remaining Gaps,” *Journal of Global Health* 11 (2021): 04019.
76. M. G. van Boeckel, T. P. Robinson, et al., “Global Trends in Antimicrobial Use in Humans and the Contribution of GLASS,” *The Lancet Global Health* 9, no. 6 (2021): e751–e760.
77. J. V. D. Huttner, G. Harbarth, et al., “From Local Data to Global Surveillance: Harmonizing Antimicrobial Resistance Reporting With GLASS,” *Clinical Microbiology and Infection* 27, no. 12 (2021): 1690–1697.
78. C. H. Rogawski McQuade, K. E. Jones, et al., “Using GLASS Data to Estimate the Global Burden of Antimicrobial Resistance,” *Lancet Microbe* 3, no. 9 (2022): e678–e687.
79. D. J. Gould, R. S. Hendriksen, et al., “Regional Networks for Antimicrobial Resistance Surveillance and Their Link to GLASS,” *Journal of Infection* 82, no. 5 (2021): 163–171.
80. L. K. Nguyen, P. F. McDermott, et al., “Data Management and Visualization in the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS),” *Informatics for Health and Social Care* 47, no. 2 (2022): 159–170.