



Наука о борьбе с инфекционными заболеваниями-2040 Горизонты науки глазами ученых



ФАНО России
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ



2017



ФАНО России
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ



Наука о борьбе с инфекционными заболеваниями-2040 Горизонты науки глазами ученых

Санкт-Петербург
2017

Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад»

Наука о борьбе с инфекционными заболеваниями-2040

Горизонты науки глазами ученых/Под редакцией А.Л. Коневеги, В.Н. Княгинина, М.С. Липецкой. – СПб.: Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад», 2017 – 95 с.

Издание основывается на результатах проекта по прогнозированию перспектив развития научных тематик в рамках сотрудничества Российского научного фонда, Федерального агентства научных организаций и Фонда «Центр стратегических разработок «Северо-Запад»

В.Н. Княгинин – Методический редактор

А.Л. Коневега – Научный редактор

М.С. Липецкая – Руководитель рабочей группы

Рабочая группа: Т.Н. Трубникова, А.П. Сологуб, К.В. Сухарев, В.А. Адартасов, Е.А. Римских

О Г Л А В Л Е Н И Е

| | |
|---|----|
| Введение..... | 8 |
| Описание методологии..... | 10 |
| Большие вызовы науки о борьбе с инфекционными заболеваниями в долгосрочной перспективе..... | 13 |
| Мегатренды науки о борьбе с инфекционными заболеваниями..... | 23 |
| Ожидаемые прорывы в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями..... | 33 |
| Обзор политик в области борьбы с инфекционными заболеваниями..... | 63 |
| Источники..... | 68 |
| Приложение 1. Описание экспертного семинара..... | 72 |
| Приложение 2. Описание экспертной сессии..... | 73 |
| Приложение 3. Мировая практика форсайт-исследований..... | 74 |
| Приложение 4. Ключевые доклады о развитии науки о борьбе с инфекционными заболеваниями..... | 85 |

О Д О К Л А Д Е

Научные исследования имеют безусловное влияние на экономическое благополучие страны. Именно поэтому стратегия развития научно-технологической сферы приравнивается к стратегии безопасности государства. Важный акцент сделан на стратегическое прогнозирование, форсайт-исследования.

Настоящий доклад основывается на результатах проекта Фонда «Центр стратегических разработок «Северо-Запад», Федерального агентства научных организаций и Российского научного фонда по прогнозированию перспектив развития научных тематик. Цель проекта – определить, какие направления исследований сегодня являются наиболее перспективными, в какие тематики необходимо уже сейчас вкладывать ресурсы, чтобы получить наибольший эффект. Исследование фокусируется на таких научных направлениях, как биомедицина, нутрициология и наука о борьбе с инфекционными заболеваниями.

Работа лежит в русле Стратегии научно-технологического развития России до 2035 года, утвержденной указом Президента Российской Федерации № 642 от 1 декабря 2016 г. (далее – СНТР), и учитывает важность больших вызовов как основы для принятия решений и формирования государственных приоритетов в сфере науки. Выбранные для исследования научные направления соответствуют задачам, обозначенным в СНТР.

В основе – метод Disruptive Foresight, разработанный ЦСР «Северо-Запад». Временной промежуток, которому посвящен отчет, охватывает период с 2016 г. до 2040 г. Отбор вызовов, мегатрендов и прорывов, на которых фокусируется подход, осуществлялся посредством экспертной оценки ведущих исследователей, сделанной на круглых столах и форсайт-сессии, а также с помощью анкетирования. В доклад также включены интервью и цитаты из выступлений лидеров научного сообщества. Преимуществом подхода Disruptive Foresight является открытость и приоритет диалога.

Доклад, посвященный науке о борьбе с инфекционными заболеваниями, состоит из следующих основных частей:

- описание больших вызовов, стоящих перед исследованиями в сфере науки о борьбе с инфекционными заболеваниями. В частности, дан ответ на вопрос, какие социальные запросы стоят перед исследователями, а также демонстрируется, чем грозит отсутствие реагирования на эти проблемы;
- описание мегатрендов, существующих сейчас в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями, и того, как они начинают масштабироваться;
- анализ прорывных направлений, способных изменить парадигму науки о борьбе с инфекционными заболеваниями уже сегодня. Каждая прорывная тематика описана с точки зрения наукометрических и библиометрических показателей (динамики количества публикаций, среднегодового уровня цитируемости, а также динамики уровня плотности научной сети).

Работа дополнена описанием мировой практики форсайт-исследований и анализом политик различных стран (включая Россию) в отношении науки о борьбе с инфекционными заболеваниями. В приложении к отчету представлены краткие версии ключевых политических и научных документов, касающихся развития науки о борьбе с инфекционными заболеваниями.

Составители настоящего издания благодарят Российский научный фонд и Федеральное агентство научных организаций за участие в проекте по прогнозированию перспектив развития научных тематик, предоставление площадки и привлечение экспертов. Авторский коллектив выражает благодарность всем исследователям, привлеченным к работе: членам экспертного совета и грантополучателям Российского научного фонда, руководителям подведомственных организаций федерального агентства научных организаций, сотрудникам НИЯУ МИФИ, ТГУ, ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

Отдельные слова благодарности и глубокой признательности выражаем генеральному директору Российского научного фонда А.В. Хлунову, Ю. В. Симачёву, занимавшему на момент работы над докладом должность заместителя генерального директора Российского научного фонда, М.М. Котюкову, руководителю Федерального агентства научных организаций и А.М. Медведеву, первому заместителю руководителя Федерального агентства научных организаций, за личное участие в проекте.

S U M M A R Y

Scientific research has absolute influence on the economic development of a state. This influence is the reason why strategic documents for scientific and technological development are paramount in securing a country's future. In this regard, a lot of attention is given to strategic research forecasting and foresight practices.

This report is based on results of the project conducted by the Centre for Strategic Research Northwest (CSR Northwest), the Federal Agency for Scientific Organizations and the Russian Science Foundation aimed at forecasting the prospects of scientific topics. The purpose of the project is to identify the most promising research areas, thereby determining topics where resource investment is required for maximum effect. The first phase of the project includes the study of the following scientific areas: biomedicine, nutrition science and infectious diseases science.

The report corresponds to Russia's strategy for scientific and technological development for the period until 2035, taking into account the importance of Grand Challenges as a ground for decision-making process and setting priorities in science. The areas of research coincide with the priorities outlined in the aforementioned strategy.

The method of the research, known as 'disruptive foresight', is developed by CSR Northwest. The research covering the time period of 2016 up to 2040 is focused on Grand Challenges, megatrends and disruptive theories in biomedicine. Leading researchers and experts selected these themes during workshops, surveys and foresight sessions conducted within the project. The report also includes interviews of leading researchers in biomedicine.

The advantage of the method is that it features openness and dialogue as a priority.

This report on infectious disease science consists of three main parts:

- description of Grand Challenges in infectious disease science, covering in particular, details regarding which social issues the research is facing, as well as the development of an understanding of threats to responses to these problems;
- description of megatrends in infectious disease science and how they are being scaled;
- analysis of disruptive theories that are capable of changing the paradigm of infectious disease science. Each theory is described with scientometric and bibliometric indicators, including dynamics regarding the number of publications, citation averages and dynamics of the network density level of scientific collaborations.

In addition, the research contains description of the worldwide foresight research experience and summaries of key political and scientific documents regulating the development of infectious disease science throughout the world.

Authors of this publication are grateful to the Russian Science Foundation and the Federal Agency of Scientific Organizations for participation in the project on forecasting the prospects for the development of scientific topics, provision of a site and experts.

We are grateful to all researchers involved in the work on the project: members of the expert council and grantees of the Russian Science Foundation, heads of subordinate organizations of the Federal Agency of Scientific Organizations, employees of National Research Nuclear University MEPhI, Tomsk State University, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod.

We express profound gratitude to the Director General of the Russian Science Foundation Alexander V. Khlunov, to Yuriy V. Simachev, who at the time of work on the report hold the position of Deputy Director General of the Russian Science Foundation, to Mikhail M. Kotyukov, head of the Federal Agency of Scientific Organizations, and to Alexey M. Medvedev, the first deputy head of the Federal Agency of Scientific Organizations, for their personal participation in the project.

ВВЕДЕНИЕ

Настоящий доклад основывается на результатах коллективной работы Фонда «Центр стратегических разработок «Северо-Запад» (далее – ЦСР «Северо-Запад»), Российского научного фонда (далее – РФНФ) и Федерального агентства научных организаций (далее – ФАНО России) по прогнозированию перспектив развития научных тематик, начатой в августе 2016 г.

Цель исследования – совместно с широким кругом участников из научного сообщества определить большие вызовы, тенденции развития, а также основные события научных областей, формирующие контекст проблем и возможностей, эффективный ответ на которые предполагает новый уровень глубины научного понимания природных и социальных процессов, расширение доступного обществу портфеля технологий по тематикам:

1. биомедицина;
2. наука о борьбе с инфекционными заболеваниями;
3. нутрициология.

Выбор научных тематик для исследования обусловлен тем, что, во-первых, изменения в этих сферах способны кардинально повлиять на жизнь и здоровье человека, а значит – на траекторию социально-экономического развития общества. Во-вторых, согласно СНТР «переход к персонализированной и прогностической медицине, противодействие новым и возвращающимся инфекциям, разработка и внедрение систем рационального и целевого применения антимикробных препаратов, готовность к новым демографическим и социальным условиям» выделяются в качестве одного из приоритетов научно-технологического развития страны на ближайшие 10–15 лет.

Прогноз был сформирован методом форсайт-исследования (исследования перспектив развития научных тематик), который широко практикуется за рубежом. Форсайт – часть системы принятия решений, в том числе стратегического характера. Результаты форсайта ложатся в основу стратегических решений и используются как самостоятельные публичные документы. Лидирующие по научной продуктивности страны систематически проводят форсайты:

- Япония и Германия занимаются научно-технологическим прогнозированием с 1971 и 1991 года соответственно;
- Великобритания уделяет большое внимание форсайт-прогнозированию развития социально-экономических областей;
- страны Скандинавии объединили свои усилия для проведения форсайта в области развития информационно-коммуникационных технологий.

Основное отличие этой работы от других форсайт-исследований в России – строгое сосредоточение

на науке, полный учет особенностей ее развития, внутренней динамики, ее взаимосвязи с внешним миром. Объектом прогнозирования являются фундаментальные исследования, поскольку, согласно традиционной, «линейной», модели взаимодействия науки и технологий, именно фундаментальная наука является источником технологических инноваций, и, соответственно, возможностей для экономического роста. При этом базовым условием для успешного следования по пути инновационного развития является акцент университетов и федерального правительства на фундаментальных исследованиях. Сейчас линейная модель подвергается критике как несостоятельная или неуниверсальная. На смену ей предлагаются другие, предполагающие более комплексное взаимодействие института «наука–технологии–инновации», но, какие бы модели ни предлагались, все они исходят из того, что наука всегда принимает участие, непосредственное или опосредованное, в технологических исследованиях и разработках; каждая из моделей также предполагает, что зависимость современных технологий от фундаментальных исследований со временем будет только возрастать.

В основе работы лежит методология Disruptive Foresight, разработанная ЦСР «Северо-Запад». Метод позволяет спрогнозировать, как, когда и при каких условиях произойдет слом долгосрочных тенденций развития научных тематик. Базовая гипотеза проекта состоит в том, что ученые стремятся ответить на большие вызовы, стоящие перед обществом. В то же время в науке есть внутренняя динамика. Из научных загадок рождаются прорывы – революционные теории, которые заставляют под другим углом взглянуть на старые проблемы, а некоторые ученые интуитивно предсказывают и фантастические технологии, которые сложно очертить даже на уровне гипотез. Научные изыскания в области прорыва и фантастики – это поисковые исследования с высоким риском. Но именно в прорывные исследования стоит направлять государственные и частные инвестиции, а о фантастике помнить как о резервуаре многообещающих идей. От того, поддержит ли государство прорывные исследования, зависит будущее социально-экономическое развитие страны. Сложность состоит в том, что прорывная тематика слабо заметна на картах науки и библиометрии: ей занимаются разрозненные, часто междисциплинарные, исследовательские группы. Выявить эту область – задача научного форсайта.

Для России эта работа имеет особую актуальность, поскольку концентрация ресурсов на финансировании тематических областей

исследований, где уже созданы заделы, а также формирование тем на базе предложений самих исследователей, уже привели к выбору в пользу старой, а не новой прорывной тематики и, соответственно, – догоняющего характера развития науки и экономики.

В основе работы лежит открытый диалоговый подход, поиск консенсусного видения. К работе над исследованием научных перспектив было привлечено более 100 исследователей: членов экспертного совета и грантополучателей РНФ, руководителей подведомственных организаций ФАНО России, сотрудников ведущих российских университетов, входящих в «Проект 5-100»; представителей научных сообществ Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Томска, Новосибирска.

Мнения представителей научного сообщества, озвученные во время коллективных обсуждений, стали основой для настоящего доклада. В нем заключено видение главных вызовов для науки и мегатрендов ее развития, описана сложная картина того, на чем **стоит** (или не **стоит**) сосредоточить внимание в ближайшие годы и в долгосрочной перспективе.

Работа найдет широкое применение в сфере планирования научной деятельности. Лица, принимающие решения, найдут в докладе квалифицированную оценку научных тематик, на которые требуется перераспределить средства. Бизнес-сообщество получит представление о том, куда стоит инвестировать и в какие исследовательские группы можно включить своих представителей. Для профессионального научного сообщества доклад интересен как новый аналитический продукт, задающий рамку развития научной деятельности. Наконец, молодым исследователям документ предлагает перспективные тематики научных исследований.

О П И С А Н И Е М Е Т О Д О Л О Г И И

В основе подхода лежит работа с ведущими российскими исследователями в сфере науки о борьбе с инфекционными заболеваниями. В качестве участников экспертных сессий, анкетирования и интервью отбирались исследователи, являющиеся руководителями подведомственных организаций ФАНО России, а также получатели грантов и представители экспертных советов РФ. Критериями стали: экспертиза и лидерство в области борьбы с инфекционными заболеваниями, заинтересованность в изменениях, системное видение развития науки, возможность представить нестандартные и необычные научные идеи, готовность к работе в коллективном формате. Исследователи были вовлечены в работу над форсайтом в рамках следующих мероприятий:

- экспертный семинар: проводился 27 сентября и 6 октября 2016 г. в формате круглого стола по вопросам модератора. В нем приняли участие 9 ученых. В рамках экспертного семинара обсуждались вызовы и мегатренды науки;
- анкетирование: проводилось в период с 7 по 20 октября 2016 г. и охватило 23 исследователей. Анкетирование было призвано верифицировать представленные на экспертных семинарах вызовы и мегатренды;
- форсайт-сессия: прошла 21 октября 2016 г. с участием 11 экспертов. На первом этапе работы группы было проведено голосование в отношении вызовов, сформулированных на экспертных семинарах. Участники могли отдать свой голос нескольким вариантам и аргументировать свою позицию, а также предложить вызов, не представленный в изначальном списке. На втором этапе группа составляла матрицу научной карты, включающую прорывы, магистральные направления, зрелую науку и фантастику. На третьем – стрелу времени (таймлайн), обозначая при этом год, когда произойдет смена вектора и возможные условия изменения;
- интервью: 4 ведущих исследователя излагали свои представления о перспективных направлениях, возможных будущих открытиях и прорывах в науке.

Сбор и обработка результатов проводились по методике Disruptive Foresight, разработанной ЦСР «Северо-Запад».

Цель метода Disruptive Foresight – выделить точки, условия и направления бифуркации, когда работа системы радикально изменится.

Исследование состоит из следующих шагов:

Первый шаг – совместно с узким кругом ведущих ученых определить большие вызовы, на которые будет отвечать наука о борьбе с инфекционными заболеваниями в долгосрочной перспективе.

В СНТР зафиксировано, что приоритеты науки должны быть сформированы именно в соответствии с большими вызовами, рассматриваемыми как объективно требующая реакции со стороны государства совокупность проблем, угроз и возможностей, сложность и масштаб которых таковы, что они не могут быть решены, устранены или реализованы исключительно за счет увеличения ресурсов¹.

Большие вызовы обуславливают выбор целей и задач научного развития в ряде стран мира, они стимулируют развитие механизмов господдержки, направленных на ускоренное преобразование научных идей в технологии, а технологий – в востребованные рыночные продукты.

Модель больших вызовов (Grand Challenges) получила распространение в последние 20–30 лет. Она сложилась из понимания того, что наука должна искать решение общественных проблем, чтобы быть эффективной. Большие вызовы обуславливают выбор целей и задач научного развития в ряде стран мира. Вызовы относятся к разряду «больших», если они:

- затрагивают ключевые общественные блага: безопасность, здоровье и качество жизни населения, доступность ресурсов экономического роста и развития обществу и его членам, устойчивость последнего, главные этические ценности;
- несут в себе системные риски для критически важных инфраструктур и общественных систем страны либо отражают потенциальные, но автоматически не реализуемые большие возможности социально-экономического развития;
- требуют коренной перестройки общественных процессов, способов действия государства, гражданского общества, бизнеса, их выхода за пределы доступных знаний, способов деятельности и комплекса используемых технологий.

Сформулированные исследователями на вышеописанных мероприятиях вызовы подкреплены данными ООН, ВОЗ, ФАО, ОЭСР, IMS Health Institute, Alzheimer's Disease International, Европейской Комиссии и др.

¹Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41449> (Просмотрено 20.12.2016)

Второй шаг – определить мегатренды науки о борьбе с инфекционными заболеваниями и сформировать карту науки о борьбе с

инфекционными заболеваниями на 2016 год, разделив научные теории по следующим направлениям:

МАГИСТРАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Направление формируется под влиянием мегатрендов.
- Направление набирает популярность, растут объемы научного знания и привлекаемых ресурсов.
- Сформированы устойчивые организационные структуры.
- Теории доминируют, лидеры являются авторитетами в научном сообществе.

ЗРЕЛАЯ НАУКА

- Направление теряет популярность.
- Объемы научного знания и привлекаемых ресурсов неуклонно снижаются.
- Снижается эффективность и продуктивность вложений.
- В этой области есть признанные теории и авторитеты, работают устойчивые организационные структуры.

ПРОРЫВ

- Направление быстро привлекает новые ресурсы, но не достигло значимого масштаба – это зона возникновения новых теорий и качественно нового знания. Оно может оказать революционное или разрушающее воздействие на области традиционной науки, «перевернуть научный мир».
- Организационные структуры и программы находятся в процессе формирования.

ФАНТАСТИКА

- Научные коллективы сложно отделить от субкультуры, а опытное знание – от магии. Областью интересуются футурологи, поскольку она рождает неожиданные и многообещающие концепты и новые идеи.
- Направление пока не способно привлечь существенные бюджеты, чтобы сформировать устойчивую финансовую и организационную основу для своей деятельности.
- Опытная база остается на уровне идей.

Третий шаг – определить прорывы, при которых произойдет смена вектора и типа развития мегатренда.

Прорывные области выявляются, чтобы получить радикальные ответы на существующие «большие вызовы» и сделать прогноз, как изменится научная область во временных горизонтах 2016–2020, 2021–2030, 2031–2040. В зависимости от движения вектора, в каждом временном горизонте выделяются три группы прорывов:

- ключевые, требующие немедленной реакции. В нашей модели карты науки это прорывы, которые, вероятно, в скором времени станут магистральным направлением или зрелой наукой;
- кандидатные, которые могут принести радикальные изменения, но точные сроки и масштабы изменений предсказать невозможно. В нашей модели карты науки это прорывы, «оставшиеся» в категории прорывов;
- вероятные, перспективные, но недооцененные. В нашей модели карты науки это фантастические теории, ставшие прорывами.

Прорывные направления, определенные на форсайт-сессии, были уточнены и скорректированы при участии научного редактора.

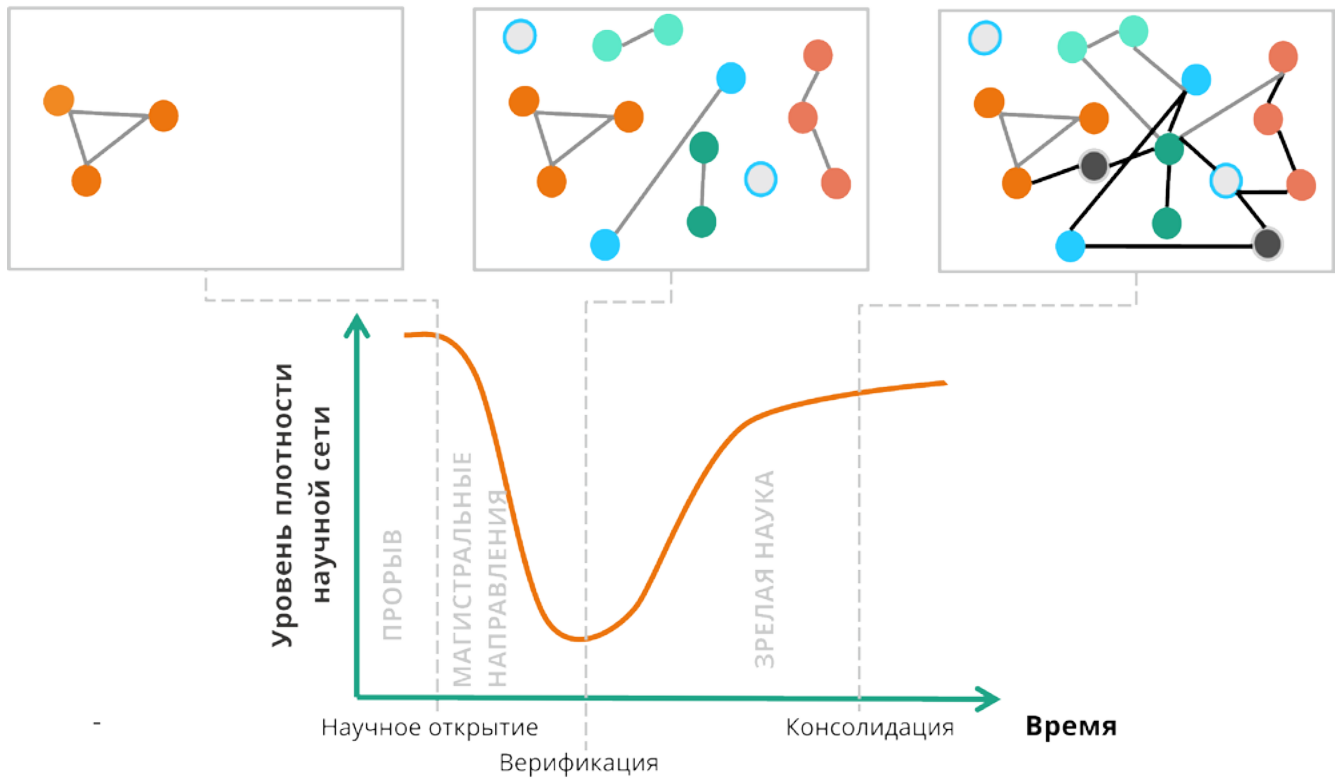
Описание каждого прорывного направления содержит:

- анализ абсолютной динамики мировой публикационной активности, а также публикационной активности российских авторов по направлению за период с 1996 по 2016 гг. на основе статей, опубликованных в базе данных Scopus.

Статьи подбирались через ключевые слова, связанные с исследуемой темой. При необходимости использовалось несколько блоков ключевых слов, данные о которых объединялись в итоговой выборке. Для определения уровня публикационной активности российских исследователей по направлению к запросу в базу данных добавлялся параметр аффилиации по стране. Вследствие особенностей базы данных Scopus, принадлежность к стране определяется по ведущему автору;

- анализ среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью: показатель того, сколько в среднем приходится цитирований на одну статью. Данные о количестве цитирований статей также брались из базы данных Scopus, после чего высчитывался средний показатель за каждый год. Количество цитирований в Scopus показывает количество статей, находящихся в базе данных Scopus, в которых исследуемая статья была процитирована хотя бы один раз;
- анализ уровня плотности научной сети. Уровень плотности научной сети определяет силу связи (коллаборации) между научными учреждениями: чем выше значение индекса, тем менее раздроблено сотрудничество между вузами. Высокий уровень означает, что тематика, разрабатываемая небольшим коллективом (группой научных учреждений), находится на стадии гипотезы или научного открытия.

Динамика уровня плотности научной сети в рамках модели научной карты



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Fraunhofer Institute for Technology Trend Analysis

Большие вызовы науки о борьбе с инфекционными заболеваниями в долгосрочной перспективе

Большие вызовы – объективно требующая реакции со стороны государства совокупность проблем, угроз и возможностей, сложность и масштаб которых таковы, что они не могут быть решены, устранены или реализованы исключительно за счет увеличения ресурсов

(Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации)

Неэффективность современных методов борьбы с резистентностью бактерий

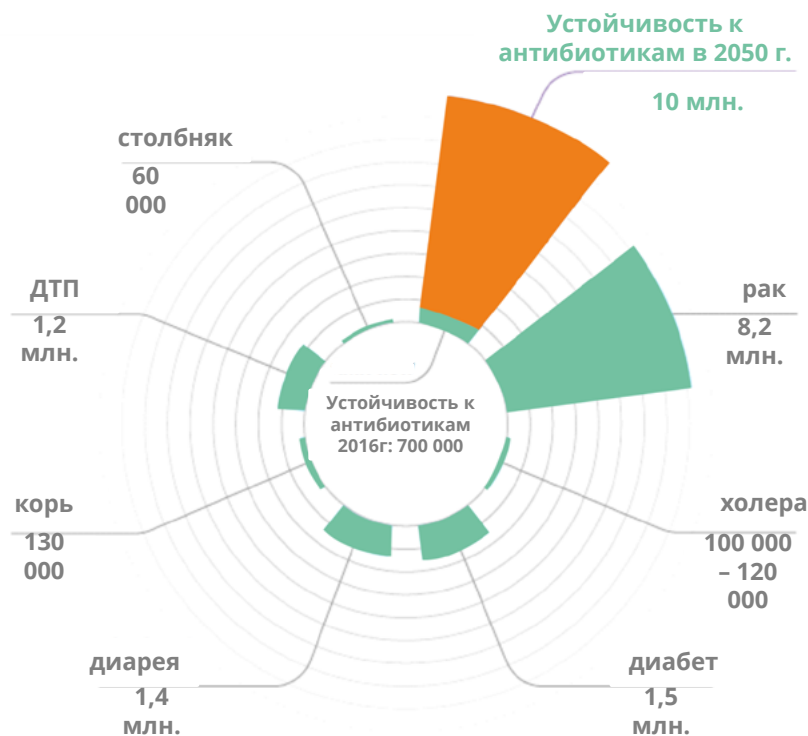
Почему это важно?

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость к противомикробным препаратам – это способность микроорганизмов (бактерий, вирусов, паразитов и грибов) противостоять воздействию на них противомикробных препаратов (таких как антибиотики, противовирусные препараты, противомаларийные или противогрибковые средства). В результате традиционное лечение становится неэффективным, инфекции сохраняются и могут передаваться другим людям.

Устойчивость бактерий к антибиотикам была названа ВОЗ одним из важнейших вызовов для здоровья человека. Согласно данным ВОЗ, устойчивость к антибиотикам возрастает до угрожающе высоких уровней во всем мире. Новые механизмы устойчивости, появляясь повсюду, угрожают нашей способности лечить распространенные инфекционные заболевания.

По примерным подсчетам, каждый год умирает 700 тыс. человек из-за штаммов, устойчивых к лекарственным средствам. Около 200 тыс. человек каждый год умирает от инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными штаммами с множественной устойчивостью, столько же – от туберкулеза².

Показатели смертности от инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, устойчивыми к антибиотикам, 2016 и 2050 гг.



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Review on Antimicrobial Resistance

Драматическое распространение резистентных патогенных штаммов на фоне неконтролируемого потребления антибиотиков – глобальный вызов. Это является результатом необоснованного приема лекарственных препаратов без назначения врача, а также устаревших протоколов обследования и лечения пациентов с инфекционными заболеваниями»

О.С. Остроумова, ИНЦ РАН

«Главная проблема – это резистентность. Можно бороться с резистентностью, набирая все новые и новые молекулы. 50 лет назад казалось, что мы будем быстрее находить молекулы, чем бактерии – вырабатывать резистентность. Сейчас кажется, что все самые простые места поиска уже определены. Возможно, стоит интенсифицировать поиск за счет новых органических молекул, которые никто никогда не рассматривал как антибактериальные средства»

И.А. Остерман, МГУ им. М.В. Ломоносова

²O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // The Review on Antimicrobial Resistance. http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

К чему это приведет?

Устойчивость приводит к экономическим издержкам. Затраты на одно десятилетие борьбы с устойчивостью составят 40 млрд долл.; 16 млрд долл. потребуется только для того, чтобы изменить порядок появления новых антибиотиков и проведения исследований в сфере туберкулеза.

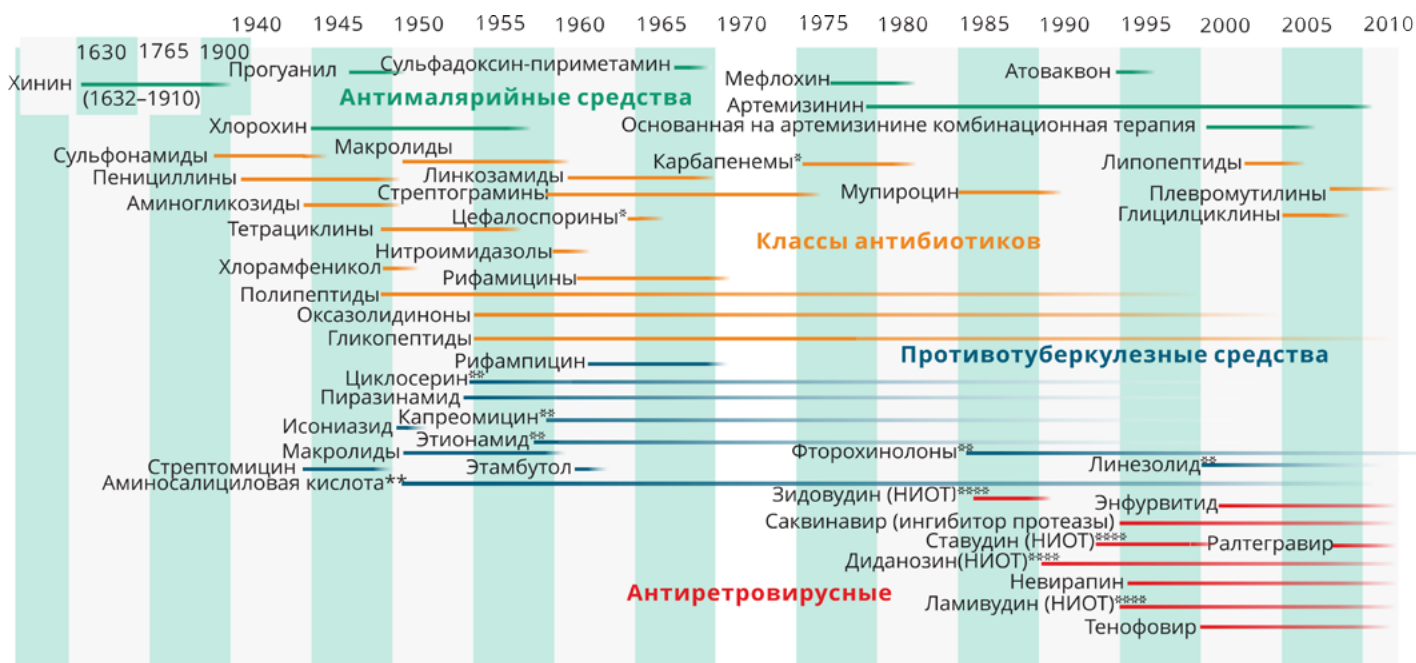
Если не предпринять меры по борьбе с проблемой устойчивости бактерий к антибиотикам, то к 2050 г. она будет приводить к потере 10 млн жизней ежегодно, а экономические издержки для мировой экономики будут составлять порядка 100 млрд долл. Сегодня наблюдается серьезный пробел данных относительно экономической нагрузки от устойчивости, а также затрат на программы ответственного развития. Трудность заключается также в том, что экономические издержки не подсчитаны с точностью: согласно данным здравоохранения США, издержки могут варьироваться от 21 до 34 млрд долл. При этом стоимость «новой диагностики» и вакцин не поддается прогнозам, поскольку зависит во многом от типа продукта и размера населения конкретной страны.

Согласно прогнозу, если не предпринимать меры, из 10 млн человек, которые ежегодно будут умирать от бактерий, устойчивых к инфекциям к 2050 г., 3 млн скончаются из-за патогенных штаммов кишечной палочки (*Escherichia coli*). Рост устойчивости *E. coli* к препаратам приведет к увеличению показателей смертности, сравнимых с показателями для инфекций, вызываемых возбудителем пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*). В результате к 2026 г. дополнительно около 40 тыс. человек будут умирать от инфекций, связанных с *E. coli*. Для работодателей это будет означать предоставление дополнительных 1,7 млн. больничных дней. Новый инструмент диагностики патогенных штаммов *E. coli* позволил бы спасти 6 тыс. человек и снизить количество больничных дней на 300 тыс. каждый год. При этом сочетание новой терапии и диагностики позволит спасти 15 тыс. человек ежегодно и снизить количество больничных дней на 650 тыс. человек³.

«Вызов – опережение возникновения резистентности за счет появления новых антибиотиков в арсенале терапевтических средств. Для первых антибиотиков период времени между внедрением антибиотика в терапию и возникновением резистентности у патологических микроорганизмов составлял 7–10 лет. В новейшей истории все быстрее: появляется антибиотик, и в тот же год обнаруживаются штаммы, устойчивые к нему. Т.е. на настоящий момент человечество эту «гонку вооружений» проигрывает.»

А.Л. Коневега, ПИЯФ НИЦ КИ

Сроки появления на рынке и появления резистентности для отдельных препаратов



* Пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы иногда группируются вместе, как бета-лактамы антибиотиков.
 ** Используются только в качестве лечения второй или третьей линии для ТБ с лекарственной устойчивостью.
 *** ДГФР – дигидрофолатредуктаза.
 **** НИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам The Race Against Drug Resistance

³O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // The Review on Antimicrobial Resistance. http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

Длинные сроки и высокая стоимость производства новых антибиотиков

Почему это важно?

Разработка каждого последующего поколения антибиотиков становится более затратной для производителя.

В декабре 2014 г. не менее 37 новых антибиотиков находилось на стадии утверждения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Из этого списка 20 препаратов являются потенциально успешными против граммотрицательных патогенов (энтеробактерии и БЛРС), вызывающих наибольшее беспокойство, потому что для борьбы с ними не разработано новых антибиотиков⁴.

С 2000 г. появилось всего пять классов антибиотиков, из которых ни один не был направлен на борьбу с граммотрицательными бактериями (быстрее всех патогенов адаптируются к новым препаратам). Только несколько препаратов направлены на борьбу с патогенами ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, и *Enterobacter*.

С 2007 г. общее количество заявок на патенты по исследованиям в области антибиотиков снизилось с 8,5 тыс. до 5,6 тыс. в 2012 г. – понижение на 34,8%. Для сравнения, количество семейств патентов-аналогов в течение этого времени осталось стабильным. Понижение количества заявок на патенты и стабильность семейств патентов аналогов может быть результатом общей неопределенности ожиданий в отношении антибиотиков.

Фармацевтические компании переориентировались на сферы с большей коммерческой выгодой. К примеру, в онкологии в 2014 г. было выпущено 800 новых продуктов, 80% из которых являлись «лучшими в своем классе», тогда как в сфере антибиотиков было произведено менее 50 новых продуктов.

Причина низкого уровня инвестиций связана с риском для производителя. В 2003–2013 гг. из общего объема инвестиций (38 млрд долл.), ориентированных на НИОКР в сфере фармакологии, только 1,8 млрд долл. были направлены на исследования антибиотиков. Несмотря на то что в этот период проблема устойчивости бактерий популяризовалась, показатели инвестиций продолжали снижаться ежегодно на 25%.

Крупнейшими фармацевтическими компаниями на сегодня являются GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca, и Sanofi-Aventis. Количество крупных компаний, занимающихся разработкой антибиотиков, снизилось по сравнению с 1990 г., когда существовало как минимум 18 компаний. Малые и средние предприятия заполнили образовавшийся вакуум: с начала 1980-х по начало 2000-х гг. пропорция новых препаратов, выпущенных ими, выросла с 23% до 70%. Однако этим предприятиям не хватает капитала, поэтому они прибегают к развитию существующих классов антибиотиков⁵.

«Что касается поиска новых антибиотиков, то, безусловно, это теоретически возможно. Сейчас известно о 30 тыс. природных антибиотиков. Из них применяются в медицине только 150. Эти 150 во многих случаях оказываются неэффективными, клиникам не хватает антибиотиков, и они требуют новых. Для того чтобы найти 151-й и внедрить его в медицинскую практику, нужно исследовать не менее 200 природных источников»

О.В. Ефременкова, №531 ФГБНУ НИИНА имени Г.Ф. Гаузе

«Проблема изыскания новых антибиотиков на сегодняшний момент если и решается, то не в том масштабе, в котором должна»

А.Л. Коневега, ПИЯФ НИЦ КИ

⁴The PEW Charitable Trust. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/scientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf> (Просмотрено: 23.10.2016)

⁵Renwick J. et al. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development The need for a One Health – One Europe – One World Framework // World Health organization 2016 http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

Основные проблемы

• На стадии фундаментальных исследований

Крупные компании не участвуют в фазе фундаментальных исследований, поскольку она характеризуется высоким риском неудач. Вместо этого компании финансируют клинические испытания препаратов, продемонстрировавших свой потенциал еще на стадии доклинических исследований. Фундаментальные исследования, таким образом, «возложены на плечи» институтов.

• Переход на стадию клинических исследований

Переход часто не происходит из-за нарушения координации между академическими организациями, неправительственными организациями и индустрией. Доклинические исследования являются более затратными, поэтому многие НПО и исследовательские институты не могут позволить себе дальнейшие исследования.

• Клинические испытания

Если антибиотик достиг стадии клинических испытаний, то его возможный рыночный успех значительно возрастает даже по сравнению с другими видами препаратов. Основных проблем две: высокая стоимость тестирования продукта и большие затраты на инвестирование. Доля венчурных инвестиций в производство антибиотиков мала и составляет порядка 5% из 38 млрд долл., затрачиваемых на венчурное финансирование.

Основными инвесторами в клинические испытания являются небольшие фармацевтические фирмы. В 2014 г. 25 наиболее известных фармацевтических фирм и биотехнологических компаний выделяли только 15% от бюджета на разработку антибиотиков. Это составляет 67% мирового объема инвестиций в исследования в области антибиотиков.

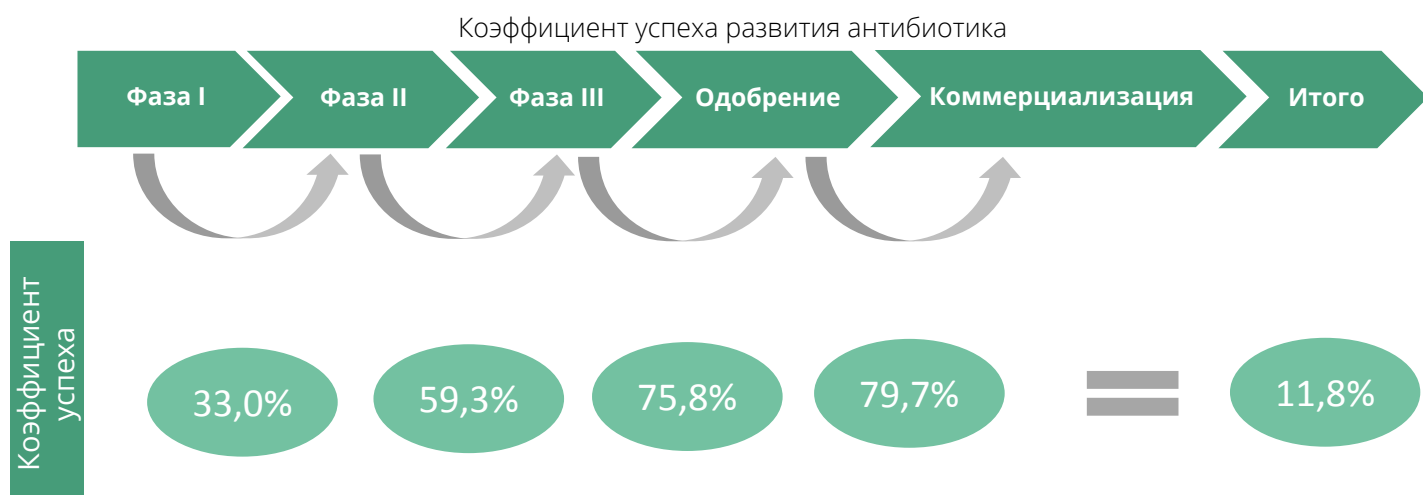
Дополнительной проблемой становится поиск добровольцев для тестирования продукта. Используемые инструменты быстрой диагностики вкупе с коротким периодом лечения делают их поиск затруднительным. Отсутствует база данных пациентов, имеющих подходящие для исследований состояния.

• Одобрение

Существуют трудности в получении разрешения со стороны органов, занимающихся регулированием оборота препаратов. Демонстрация эффективности и ценности препарата на последних стадиях исследования затрудняется поиском подходящих испытуемых.

• Коммерциализация

Низкая чистая стоимость антибиотиков возникает благодаря низкой потенциальной прибыли. Это случается из-за короткого периода приема антибиотиков пациентами. Цена антибиотиков угрожает также появлению инструментов быстрой диагностики, которые способны предотвращать их нецелесообразное применение. Таким образом, несмотря на высокую ценность антибиотиков для здравоохранения, их стоимость остается низкой. Необходимо появление новой модели «разъединения», при которой доходы разработчика отделяются от объемов продаж⁶.



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам LSE Health

⁶Renwick J. et al. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development The need for a One Health – One Europe – One World Framework // World Health organization 2016 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

Неконтролируемое использование антибиотиков в сельском хозяйстве

Почему это важно?

В большинстве случаев антибиотики в сельском хозяйстве используются не для лечения больных животных, а для профилактики распространения инфекций (иногда для компенсации неэффективных методов работы) или для обеспечения роста производства. Так, в США более 70% антибиотиков, предназначенных для человека, используются преимущественно в сельском хозяйстве.

Использование противобактериальных препаратов, в частности, в выращивании овощей и фруктов угрожает здоровью человека и животных. В декабре 2015 г. были проанализированы 280 экспертных публикаций в базе PubMed, касающихся проблемы потребления антибиотиков в сельском хозяйстве. Среди 139 публикаций, только 5% заявили об отсутствии причинно-следственной связи между применением антибиотиков в животноводстве и развитием устойчивости к ним у бактерий, патогенных для человека, в то время как три четверти работ отметили существование такой связи⁷.

Большинство антибиотиков, используемых в сельском хозяйстве, также применяются в медицине



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Review on Antimicrobial Resistance

Применение учащается благодаря росту населения в странах с низким и средним уровнем дохода. Рост потребностей и в связи с этим рост пищевого производства предполагает рост показателей использования антибиотиков. В течение последующих 35 лет потребность в мясе вырастет в два раза. Согласно данным ФАО, потребление пищевых продуктов в глобальных масштабах вырастет на 73%, и, отдельно, молочных продуктов - на 58% по сравнению с 2011 г.

«В нашей стране неконтролируемое потребление антибиотиков – серьезный вызов, потому что врачебным контролем наше население в некоторых случаях просто пренебрегает. Конечно, это относится и к сельскому хозяйству, когда население потребляет антибиотики уже с пищевыми продуктами»

О.С. Остроумова, ИЦ РАН

«Потребление антибиотиков неконтролируемо, сельское хозяйство перенасыщено ими. В сельском хозяйстве потребляются структурно родственные антибиотики, микробы адаптируются к антибиотикам еще в организме животных, и фактически это передается на штаммы, опасные для человека. Мы не сможем контролировать потребление антибиотиков у человека, не занимаясь контролем антибиотиков в целом»

Н.Э. Нифантьев, ИОХ РАН

⁷O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // The Review on Antimicrobial Resistance. http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

К чему это приведет?

Антибиотики, используемые в сельском хозяйстве, негативно влияют на здоровье человека: они попадают в водную среду, грунтовые воды и почву. Воздействие антибиотиков, используемых в сельском хозяйстве, на человека, приводит к тому, что происходит передача бактерий с устойчивостью к антибиотикам, прямая и через продукты, от животных к человеку.

Мировое потребление антибиотиков в животноводстве было оценено в 63,2 тыс. тонн в 2010 г., что соответствует двум третям от 100 тыс. тонн всего произведенных в мире антибиотиков ежегодно.

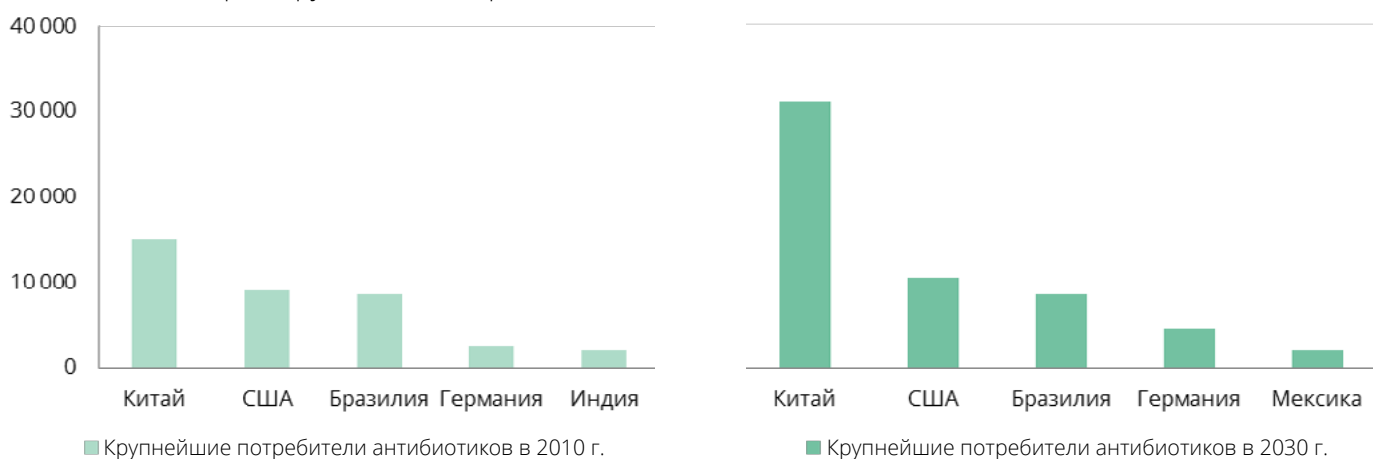
Согласно оценкам, Китай, США, Бразилия, Германия и Индия являются крупнейшими потребителями, коллективно использующими около половины мирового объема.

По прогнозам, в 2030 г. потребление антибиотиков в сельском хозяйстве вырастет до 105, 6 тыс. тонн в год; в списке крупнейших потребителей Мексика заменит Индию.

Наибольший рост потребления к 2030 г. прогнозируется в Бразилии, России, Индии, Китае и ЮАР.

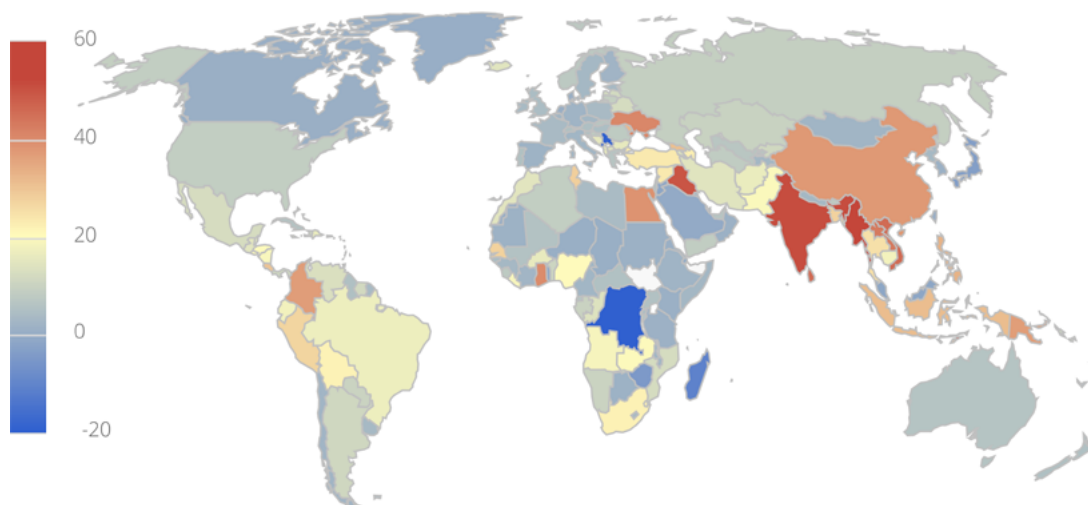
Использование антибиотиков в странах БРИКС вырастет в 2 раза, поскольку в этих государствах ожидается рост населения на 13%. Основным фактором будет рост потребительского спроса на мясо и другие продукты животноводства в странах со средним уровнем дохода и, как следствие, сдвиг в сторону крупных сельскохозяйственных операций, где противомикробные препараты обычно используются⁸.

Топ-5 стран, крупнейших потребителей антибиотиков в сельском хозяйстве 2010–2030 гг.



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам The State of the World's Antibiotics, 2015

Изменение потребления антибиотиков в животноводстве
Прогноз на 2030 г.: % изменения, мг/PCU



*«Предложение к 2020 г. прекратить использовать антибиотики в сельском хозяйстве очень важно, но абсолютно нереализуемо»
А.Л. Коневега, ПИЯФ
НИЦ КИ*

PCU (Population correction unit) используется в качестве термина для расчетного веса скота и забитых животных

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Resistance Map

⁸State of the World's Antibiotics, 2015 // Center for Disease Dynamics, Economics & Policy https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

Неэффективность современных методов диагностики

Почему это важно?

Сегодня диагностика бактериальных инфекций и определение профиля антибиотикочувствительности являются неэффективными. В результате пациент получает антибиотик, который не способен оказать какого-либо воздействия на инфекцию, вызванную резистентной бактерией. Быстрая диагностика (rapid diagnostics) позволит различать бактериальные и вирусные инфекции; бактериальные инфекции, требующие лечения и не требующие; бактерии, чувствительные к определенным антибиотикам и не чувствительные.

Какие шаги предпринимаются?

Мероприятия по созданию метода «диагностики на месте» (point-of-care diagnostics), который позволит врачам определять наличие инфекции и тип инфекции (вирусная или бактериальная):

1. ведущие страны должны взять обязательство обеспечить к 2020 г. порядок отпуска рецептов только на основании данных соответствующих технологий;

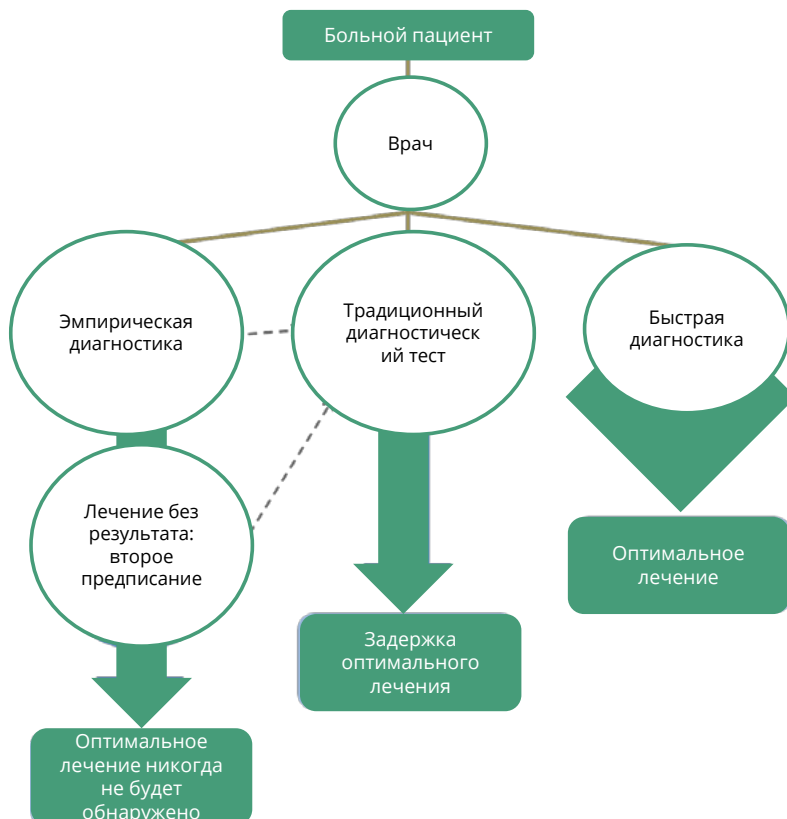
2. координация международных усилий по финансированию исследований, ориентированных на поиск новых технологий тестирования;

Процесс отпуска рецептов на антибиотики не менялся с 1950-х гг., и врачи по-прежнему полагаются на свою оценку и интуицию. В связи с этим большинство антибиотиков используется пациентами, которые в действительности в них не нуждаются⁹.

3. решение проблемы доступности антибиотиков в странах с низким уровнем дохода через финансовые механизмы;

4. использование информационных технологий и искусственного интеллекта для принятия решений относительно отпуска рецептов¹⁰.

Схема быстрой врачебной диагностики



«В России практически не развита диагностика. Отсутствие методов экспресс-анализа патогенов, приводит к тому, что часто прописываются неправильные антибиотики. Приоритетом с медицинской точки зрения вообще является разработка более широкой группы новых средств для предотвращения и лечения инфекционных заболеваний»

Н.Э. Нифантьев, ИОХ РАН

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам доклада Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, 2016

⁹O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // The Review on Antimicrobial Resistance. http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

¹⁰Там же

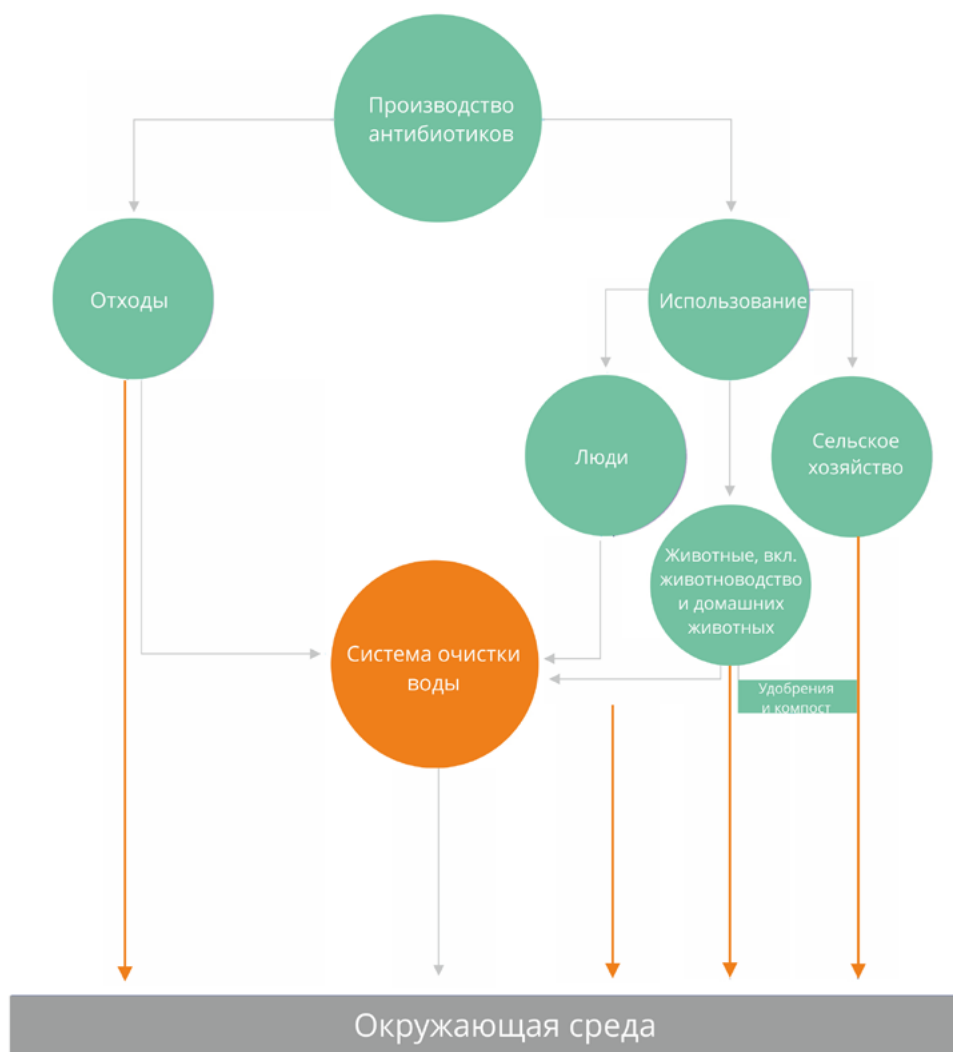
Неконтролируемое попадание антибиотиков в окружающую среду

Почему это важно?

Антибиотики, найденные в речных осадках, а также в сельскохозяйственной почве и других источниках, загрязняют окружающую среду и повышают устойчивость патогенных бактерий к антибиотикам. Попадание антибиотиков в окружающую среду в 75–90% случаев происходит через канализационные системы. В последние годы ученые обнаружили следовые количества более чем 150 медицинских и ветеринарных фармацевтических препаратов в объектах окружающей среды, даже в таких отдаленных областях, как Арктика¹¹.

По данным Геологической службы США (USGS), в 80% проб поверхностных вод и почти 25% проб грунтовых вод Соединенных Штатов Америки обнаружена загрязненность различными медикаментами. В случае попадания 30–70 тыс. тонн отходов в окружающую среду, убытки составят 180 млн долл¹².

Способы попадания антибиотиков в окружающую среду



«Количество антибиотиков биотехнологического происхождения, загрязняющих объекты окружающей среды, как правило, ниже их минимальных ингибирующих концентраций. Когда природа устанавливает взаимодействия между бактериями, количества вырабатываемых ими антимикробных метаболитов, в нашем понимании, тоже весьма малы и могут измеряться долями микрограммов на грамм. Но когда человек начинает вмешиваться в этот процесс, то и масса, и, самое главное, широта распространения аналогичных этим метаболитам остатков антибиотиков резко возрастают, отчего бактерии «сходят с ума», отвечая усилением транскрипции и активизацией горизонтального трансфера мобильных генных элементов. Это способствует антибиотикорезистентности»

С.А. Шевелева, № 529 ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Review on Antimicrobial Resistance

¹¹Shah S. As Pharmaceutical Use Soars, Drugs Taint Water and Wildlife http://e360.yale.edu/features/as_pharmaceutical_use_soars_drugs_taint_water_and_wildlife Yale School of Forestry & Environmental Studies (Просмотрено 11.10.2016)

¹²O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // The Review on Antimicrobial Resistance. http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

Андрей Леонидович КОНЕВЕГА

**Заведующий лабораторией биосинтеза белка
Отделения молекулярной и радиационной
биофизики
Петербургского института ядерной физики
им. Б.П. Константинова
НИЦ «Курчатовский институт»**



Какие научные открытия недавно произошли в науке об антибиотиках?

Во-первых, продолжается традиционный поиск природных компонентов, которые позволяют бороться с бактериальными инфекциями. Во-вторых, развиваются новые перспективные направления. Это применение современных методов синтетической биологии, современных технологий органического синтеза, технологий молекулярного моделирования, комбинаций биосинтетических и синтетических технологий для направленного поиска и модификации новых антибиотиков.

Благодаря фундаментальным исследованиям мы уже знаем молекулярный механизм действия многих антибиотиков: какое именно действующее вещество, как оно проникает в клетку, с чем оно взаимодействует в клетке, какую реакцию ингибирует и т.д. Теперь мы можем целенаправленно модифицировать конкретную молекулу-ингибитор. Молекулярная биофизика, которой мы занимаемся, позволяет детально описывать и отслеживать процессы ингибирования, происходящие в бактериальных клетках.

Какие научные направления и подходы постепенно изживают себя?

Я бы не сказал, что существующие направления изживают себя: они вполне востребованы, по крайней мере, в смысле разработок. Важно развивать методы экспресс-диагностики, потому что та диагностика, которая применяется в России не отвечает современным требованиям.

Какие Вы видите прорывные направления и сценарии развития науки об антибиотиках на ближайшие годы?

Чтобы делать новые классы антибиотиков, есть стандартный путь: мы либо что-то существующее модифицируем так, чтобы известные механизмы устойчивости не распространялись на эту молекулу, либо ищем принципиально новые классы ингибиторов. Почему я говорю про новые классы? Современная органическая химия создала гигантские библиотеки химических соединений

с миллионами наименований, и понятно, что высока вероятность обнаружить прообразы новых ингибиторов. Фармацевтические компании так и действуют – перебирают маленькие фрагменты и смотрят на их эффективность, потом достраивают или объединяют их, и создают, таким образом, новую действующую молекулу. Далее встает вопрос: сможем ли мы создать инструмент, который позволит быстро и эффективно проверять такие библиотеки? Этим надо активно заниматься.

С какими проблемами столкнутся научный мир и общество? К каким последствиям это приведет?

Представьте, что завтра мы создадим новый удивительный препарат, который совершит переворот в терапии и позволит вылечить наиболее проблемные инфекции, но при этом мы продолжим безответственную политику по использованию антибиотиков: бесконтрольное использование, безрецептурный отпуск, произвольные схемы лечения и т.д. Через год-два все вернется в прежнее состояние. Если у населения есть доступ к антибиотикам, начинается самолечение, и это становится прекрасной почвой для получения резистентных штаммов. 2016 год ознаменовался тем, что был всплеск публикаций о факте резистентности к колистину. В нескольких странах обнаружили бактерии, устойчивые к колистину – антибиотику, на сегодняшний день являющемуся последним средством, именно по горизонтальному переносу, которого все опасаются, – это некий мобильный элемент (плазмида), способный передаваться среди бактерий. Постантибиотиковая эра уже реально наступила. Международные программы, направленные на разработку новых классов антибиотиков, должны сработать. Но нецелесообразным использованием мы сводим все усилия на нет – возвращаемся назад к 2016 году, когда нет резервного препарата. Очень важно просвещать население – комплекс простых, но массовых мер поможет нам больше, чем дорогие разработки.

Мегатренды науки о борьбе с инфекционными заболеваниями

Мегатренды – формирующиеся в течение десятилетий крупные изменения в науке

Поиск альтернативных антибиотикам методов лечения инфекционных заболеваний

Ученые и производители разработали подходы, являющиеся альтернативами применению антибиотиков, но все они требуют дополнительной оценки. Наиболее распространенные среди них:

- антитела – белки, вырабатываемые плазматическими клетками (разновидность В-лимфоцитов) в ответ на попадание в организм чужеродных веществ;
- противомикробные пептиды являются частью естественной иммунной реакции большинства животных, а также защитной реакции бактерий или грибов. Они способны оказывать воздействие на широкий спектр бактерий, вирусов и грибов;

- лизины – это ферменты, получаемые из бактериофагов, которые разрушают строение клеточной стенки;
- пробиотики – живые микроорганизмы, которые сохраняют и восстанавливают популяции полезных бактерий в кишечнике человека. Применение антибиотиков широкого спектра приводит к гибели бактерий кишечника, что ведет к риску возникновения побочных эффектов и колонизации такими патогенными бактериями как *Clostridium difficile*;

- вакцины – агенты, стимулирующие иммунную систему человека на выявление и уничтожение патогенов. Вакцины обычно содержат инактивированные болезнетворные патогены, которые имеют сходство с бактериями, препятствующими развитию инфекции¹³.

Клинический и технологический потенциал имеют лизины бактериофагов в качестве замены антибиотиков; вакцины и антитела в качестве

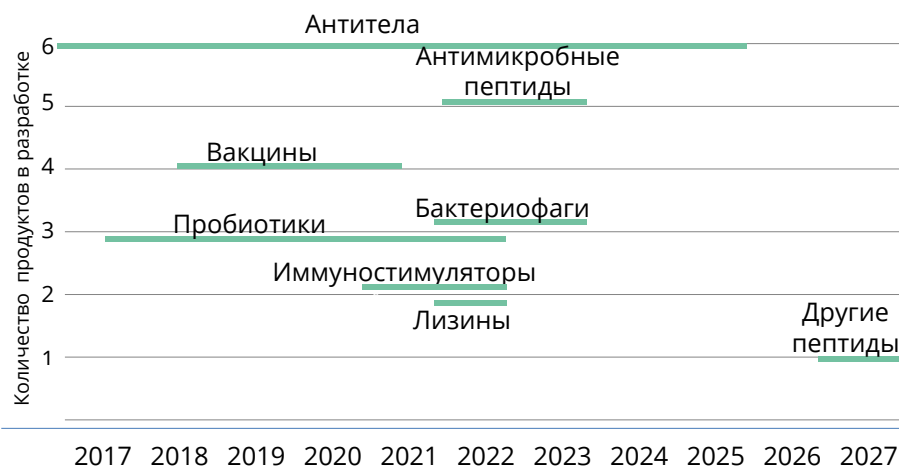
профилактики; пробиотики в качестве терапии или профилактики *Clostridium difficile* и антибиотико-ассоциированной диареи. Бактериофаги имеют высокий потенциал воздействия, однако неясной остается их перспектива выхода на рынок.

Подходы направленной стимуляции иммунной системы могут применяться как профилактические мероприятия широкого спектра действия, однако их клиническое воздействие остается неясным. Антимикробные пептиды недостаточно эффективны по сравнению со стандартным лечением антибиотиками, а также токсичны. Однако пептиды по-прежнему могут рассматриваться в качестве многообещающей области: применение новейших фармакокинетических/фармакодинамических методов моделирования позволит улучшить их режим дозирования¹⁴.

Нетрадиционные терапевтические подходы включают терапию малыми молекулами, (антивирулентные препараты или молекулы, которые подавляют рост резистентности), немелкомолекулярные подходы (моноклональные антитела или пробиотики); новые методы доставки (липосомы и наночастицы); противомикробные пептиды и вакцины.

За исключением антибиопленочных пептидов, обнаруженных в 2013 г., потенциал обозначенных выше подходов был известен на протяжении более чем десяти лет, но не привел к терапевтическим прорывам в системном лечении по не совсем понятным причинам. Новые вакцины давали самые заметные успехи, но являлись, конечно, профилактическими мерами.

Максимально ранний ожидаемый срок регистрации различных видов альтернатив антибиотикам



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Lancet

¹³The PEW Charitable Trust. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/scientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf> (Просмотрено: 23.10.2016)

¹⁴Czaplewski L., et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review // The Lancet Infectious Diseases, 16(2), 239-251. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1

Поиск способов доставки антимикробных препаратов

Новейшими подходами по созданию новых форм доставки антибиотиков являются методы направленной доставки лекарственных веществ – наночастицы и липосомы. Традиционные антибиотики имеют ряд недостатков: развитие резистентности в течение времени, низкий терапевтический индекс, цитотоксичность и побочные действия, неспецифические механизмы действия, неподходящие способы лечения. Эти проблемы могут быть решены с помощью применения методов направленной доставки на основе нанотехнологий. Уникальные физические и химические особенности наночастиц могут стать «транспортным средством» терапевтических и диагностических агентов, способным преодолевать большинство физиологических барьеров. Особенности наноматериалов позволяют им эффективно взаимодействовать с патогенами и мембранами. Существуют различные типы наноматериалов: липосомы, полисахариды, липиды, протеины/пептиды и капсулы вирусов. Наноматериалы, соединенные с антибиотиком, увеличивают концентрацию антибиотиков в очаге инфекции и усиливают привязку антибиотика к бактерии¹⁵.

Подход по использованию наночастиц основывается на том положении, что бактерия не распознает металлические наноструктуры в качестве угрозы. Эти наноструктуры способны доставлять препарат внутрь конкретной бактериальной клетки, избегая резистентности и отличая патогенные и непатогенные бактерии. Эффективность наночастиц заключается в том, что их действие может быть запрограммировано с большой точностью. Использование наночастиц предполагает решение некоторых научных вызовов:

- совершенствование механизмов визуализации для точного моделирования взаимодействий между наноструктурами и клетками;
- развитие наноразмерных механизмов направленного действия на специфическую клетку;
- создание наноструктур, способных доставлять препараты в клеточные мембраны до отщепления;
- покрытие наноструктур антибактериальными препаратами;
- обеспечение безопасности препарата для непатогенных бактерий¹⁶.

Другим перспективным направлением комбинированного (полусинтетического) подхода является получение антибиотиков двойного действия – гетеродимерных структур, на основе препаратов разных классов. Создание антибиотиков двойного действия относится к общей стратегии разработки двойных лекарств, т.е. препаратов, которые содержат две фармакофорные группы, соединенные ковалентными связями в одну молекулу. Оба фрагмента двойного лекарства могут быть соединены через спейсер непосредственно или «с небольшим перекрытием».

Предполагается, что ковалентное связывание делает более предсказуемыми фармакокинетические характеристики образующейся молекулы. Кроме того, высокая проникающая способность одного из антибиотиков, входящих в такую молекулу, может повысить степень проникновения и накопления в клетке другого антибиотика, что ведет к лучшему ингибированию мишеней обоих антибиотиков. В результате возможно преодоление резистентности к одному или обоим антибиотикам, входящим в молекулу двойного действия¹⁷.

В то же время антибиотики, сконструированные как препараты двойного действия, в ряде случаев утрачивают способность взаимодействовать с одной из мишеней антибиотиков, входящих в состав химерной молекулы. Увеличение молекулярной массы может значительно изменить биодоступность препарата из-за изменения его фармакокинетических свойств. В результате может возникнуть проблема доставки, а также снизиться способность препарата проникать в клетку микроорганизма.

¹⁵Abhinay S. et al. Nano-technology for targeted drug delivery to combat antibiotic resistance // Expert Opinion on Drug Delivery Volume 9, 2012 - Issue 11. Pages 1325–1332

¹⁶Contera S., Trigueros S. A Novel Approach to Antibiotic Resistance <http://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/downloads/briefings/nano-antibiotics-briefing.pdf> (Просмотрено: 01.11.2016)

¹⁷Тевяшова А. Н., Олсуфьева Е. Н., Преображенская М. Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов // Успехи химии, 84:1 (2015), 61–97

Совместное использование антибиотиков и альтернатив

Применение только одного подхода не решит проблему. Эффективным считается именно комбинационное использование инновационных практик, основанных на последних научных достижениях.

1. Системная биология: новые направления поиска антибиотиков.

Традиционные молекулярные подходы фокусировались на выявлении специфических патогенов в качестве потенциальных мишеней. Новые подходы (метаболический, иммунологический, сигнальный, регуляторный пути) предлагают новые возможности понимания действующих молекулярных сетей, образованных в результате взаимодействия между хозяином и патогеном в ответ на терапевтическое лечение.

Системная биология проливает свет на антибактериальные механизмы действия: определение генов носителя и патогенов для применения комбинационной химиотерапии в целях предотвращения устойчивости; изменение профиля препарата; обеспечение поиска новейшей антибактериальной терапии.

2. Активизация иммунной системы.

Патогены бактерий могут быстро подавлять врожденные защитные механизмы и ограничить, таким образом, варианты лечения острых форм заболеваний. Иммунная реакция носителя может быть усилена через иммунологические (новейшие вакцины, модуляция врожденного иммунитета) и иммунотерапевтические механизмы (патоген-специфические антитела). Необходимы или разработка патоген-специфических вакцин для защиты популяций бактерий, находящихся в группе риска, или развитие терапевтических антител (моноклональные и поликлональные) для контроля в клинических условиях инфекций с устойчивостью бактерий.

3. «Нейтрализовать, но оставить бактерию невредимой».

Новые подходы, ориентированные на факторы бактериальной вирулентности, предлагают возможности уменьшения вероятности селективного давления. Широкая база знаний о факторах вирулентности (токсины, адгезины, секреторные системы, механизмы «чувства кворума», биопленки) может быть использована для создания новейших подходов. В дополнение к трансляционным исследованиям необходимы новые доклинические парадигмы для их реализации в клинической практике.

4. Синтетическая микробиота и экобиологический подход.

Рациональная разработка микробных популяций в виде биологических продуктов будет способствовать предотвращению или смягчению инфекционных заболеваний и их последствий. Потенциальные успехи лежат в усовершенствовании трансляционных инструментов (модели *ex vivo*, которые повторяют микробные экосистемы) и расширении этих подходов для лечения инфекционных заболеваний в других анатомических структурах (кожа или дыхательные пути).

5. Поиск возможностей направленного использования терапии узкого спектра действия. Снижение селективного давления возможно благодаря использованию узконаправленной терапии специфических патогенов или групп патогенов. Некоторые антибиотики узкого спектра действия становятся неподходящими для большинства инфекций из-за неэффективных диагностических возможностей. Комбинация новейших технологий (к примеру, омиксных) и инновационных решений практических проблем приведет к появлению инструментов экстренной диагностики в клинической практике.

6. Использование «природных хищников». Вирулентные бактериофаги – это вирусы, которые инфицируют и уничтожают специфическую бактерию с помощью энзимов (лизингов). Использование фаготерапии позволит уничтожить бактерии без ущерба для микробиоты. Улучшение в процессе производства, обеспечение качества, внимательно контролируемые исследования этих препаратов будут необходимы для успешного лечения.

7. «Обучение старых препаратов новым трюкам».

Изменение степени дозирования, продолжительности и способов приема, а также применение комбинированной терапии в соответствии с фармакокинетикой и фармакодинамикой имеет шанс подавить рост устойчивости и минимизировать токсичность. Необходимо также исследовать те антибиотики, применение которых не ограничено контролирующими органами для лечения серьезных инфекций¹⁸.

¹⁸The PEW Charitable Trust. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/scientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf> (Просмотрено: 23.10.2016)

Поиск новых мишеней

Накопленные знания в области строения геномов и протеомов, усовершенствование методов клеточной биологии, активно применяющихся в исследованиях биологии бактерий, свидетельствуют о существовании большого числа потенциальных мишеней для антибактериальных препаратов. В бактерии можно обнаружить около 200 белков, но число тех, которые сейчас используются в качестве мишени, весьма невелико. Наиболее эффективные антибиотики используют всего три мишени: рибосомы, синтез клеточной стенки и ДНК-гираза или ДНК-топоизомераза¹⁹.

Среди мишеней, возможности использования которых разрабатываются уже сейчас:

- процесс деления бактериальной клетки.

Некоторые особенности белков, вовлеченных в процесс клеточного деления, указывают на то, что их можно использовать в качестве объектов действия бактерицидных препаратов. Во-первых, практически все они жизненно необходимы для роста и воспроизводства бактерий, и, следовательно, для протекания инфекции, которую они вызывают. Во-вторых, эти белки эволюционно консервативны и присутствуют у всех бактерий. В то же время, лишь некоторые бактериальные белки, участвующие в процессе деления бактериальной клетки, обладают некоторой гомологией с белками человека;

- синтез пептидогликана, составляющего основу клеточной стенки бактерий. Представители бета-лактамовой группы (куда входит и пенициллин) способны ингибировать этот процесс. Без

пептидогликана осмотическое давление внутри клетки разрушает плазматическую мембрану²⁰;

- транскрипционные факторы. Вмешательство в них на генетическом уровне с использованием олигонуклеотидов дает многообещающие результаты;

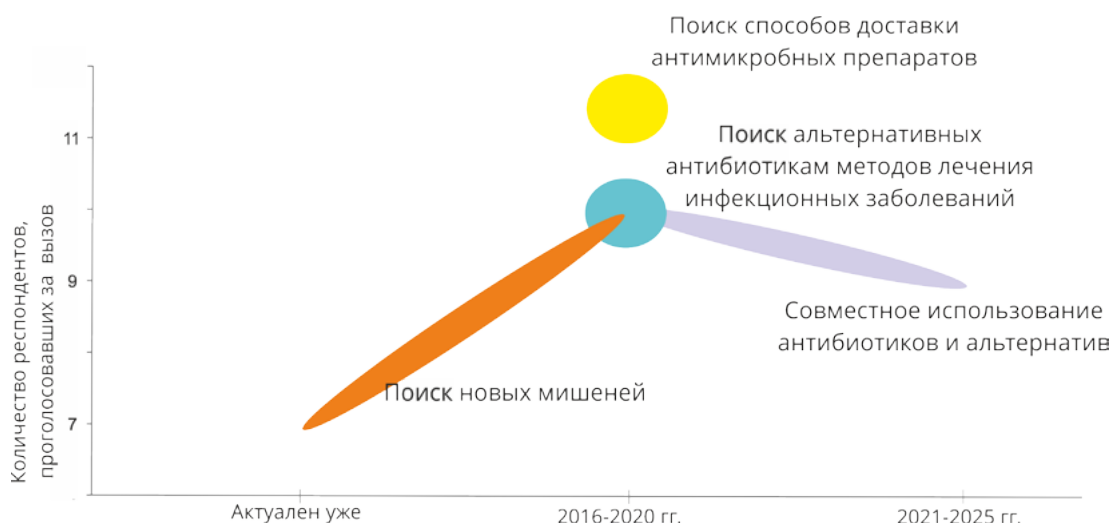
- фосфолипиды – универсальные строительные элементы для любой клеточной мембраны. Они не так легко адаптируются и вырабатывают резистентность, как белок, и могут стать мишенью новых антимикробных пептидов²¹;

- двухкомпонентные системы регуляции бактерий, которые в силу своей всеобщности и роли в регуляции факторов патогенности могут служить перспективными мишенями при поиске новых антибактериальных препаратов.

Также в последние годы исследовались в качестве возможных мишеней ДНК-полимераза²², рибопереключатели²³, оксидазы типа bd (bd-I и bd-II)²⁴.

Перспективное направление – использование геномики для определения потенциально новых мишеней поражения бактерий для изучения патогенеза их лекарственной устойчивости. Основное условие определения мишени – ее несхожесть с гомологом в клетках человека, что гарантирует при ее поражении уничтожение или обезвреживание только самой бактерии. Примером геномного подхода может служить методика выбора мишени с помощью биоинформатики и определения профиля экспрессии каждого гена с использованием микроматрицы ДНК и выбивающихся мутантов.

Период, когда сформировавшиеся мегатренды будут наиболее актуальны



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по данным анкетирования, N=22

¹⁹Abhinay S., et al. Nano-technology for targeted drug delivery to combat antibiotic resistance // Expert Opinion on Drug Delivery Volume 9, 2012 - Issue 11. Pages 1325–1332

²⁰Лищук О. Ученые выяснили свойства мишени для новых антибиотиков <https://nplus1.ru/news/2016/04/19/MraY> (Просмотрено: 23.11.2016)

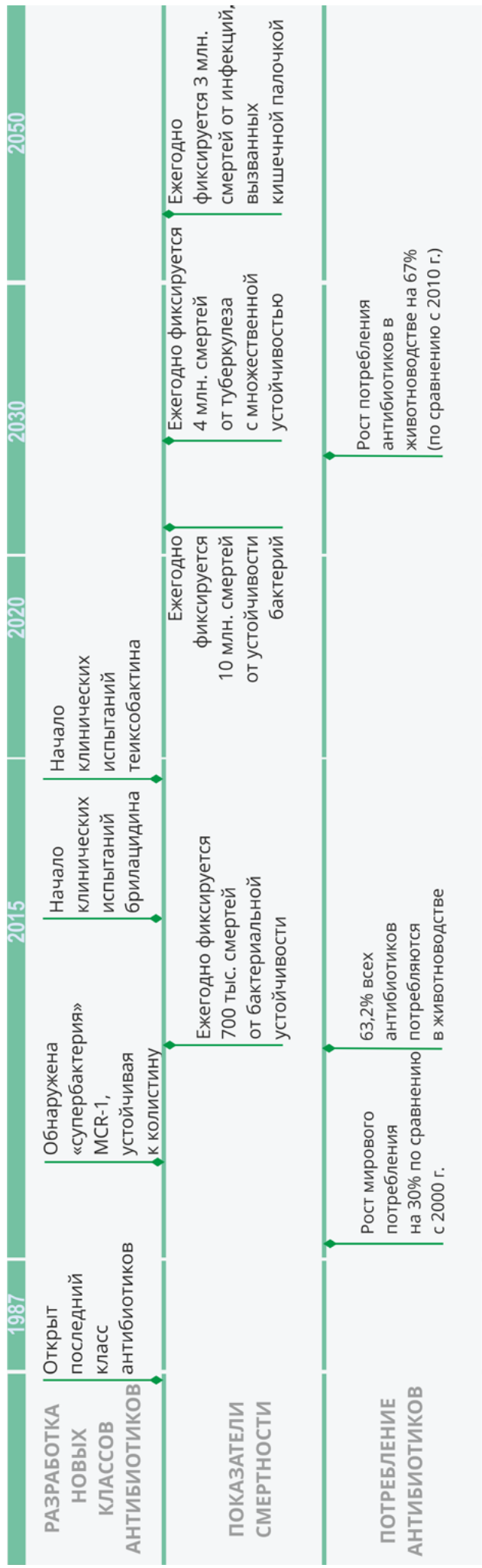
²¹Андреев К. Эволюция наперегонки, или почему антибиотики перестают работать <http://biomolecula.ru/content/1478> (Просмотрено: 03.12.2016)

²²Корягин В. РАН победит вирусы https://www.gazeta.ru/science/2015/02/04_a_6398845.shtml (Просмотрено: 24.11.2016)

²³Калинин В. Рибопереключатели – новая мишень для антибиотиков http://elementy.ru/novosti_nauki/432638/Ribopereklyuchатели_novaya_mishen_dlya_antibiotikov (Просмотрено: 01.11.2016)

²⁴Коровски Ю. Учёные нашли потенциальную мишень для нового поколения антибиотиков <http://22century.ru/medicine-and-health/25181> (Просмотрено: 03.11.2016).

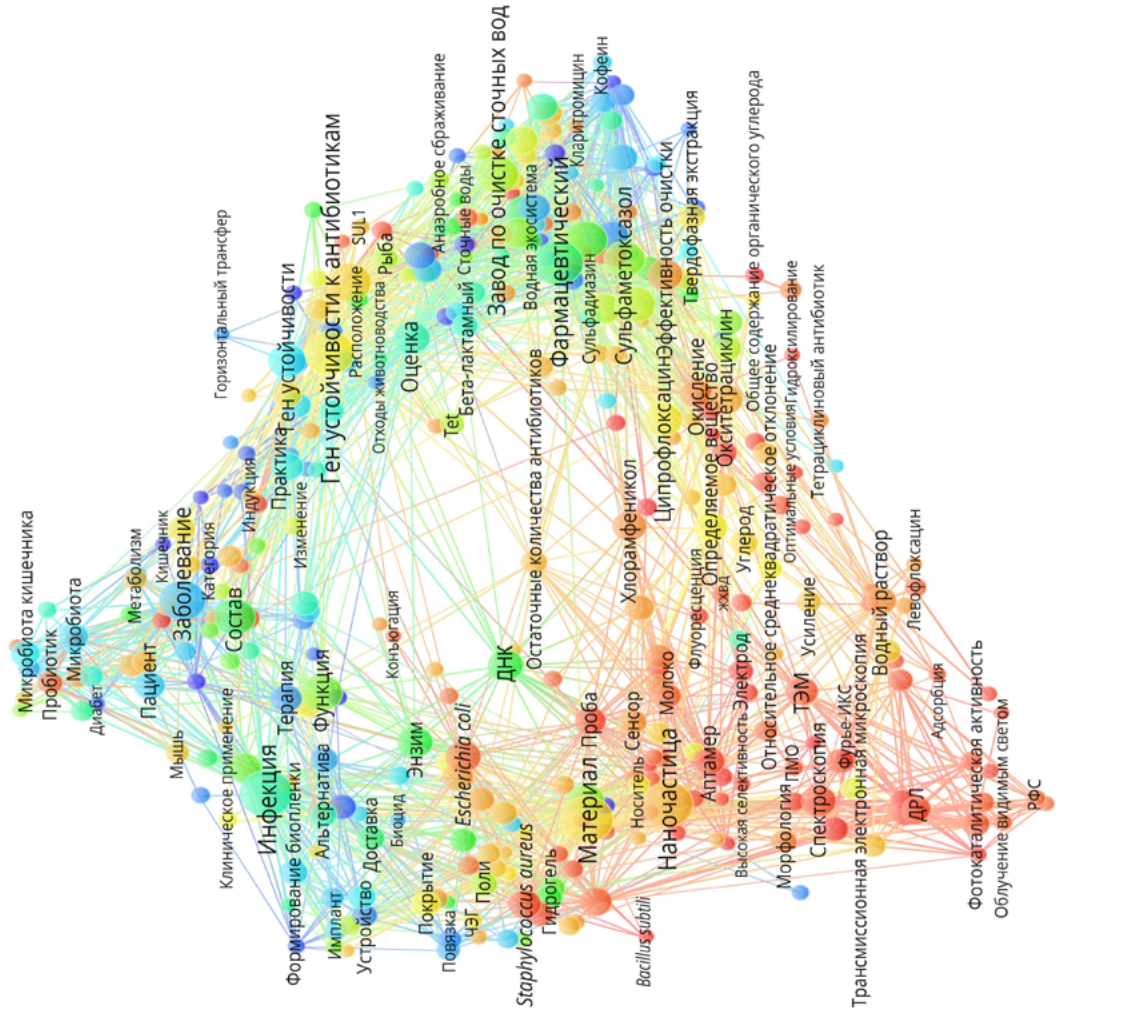
Таймлайн развития науки о борьбе с инфекционными заболеваниями



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам The Review on Antimicrobial Resistance, WHO Europe, Institute and Faculty of Actuaries, The White House, OECD

Семантический анализ высокоцитируемых статей

(10% самых цитируемых статей от общего количества, при генеральной совокупности >5000, или первые 500 статей), опубликованных в период 2005–2016 гг.*
 Размер точки зависит от частоты употребления слова



*Поскольку для анализа были выбраны статьи с наибольшим цитированием, на легенде не указаны годы, в которых не публиковались статьи с цитируемостью, позволяющей им попасть в список 500 самых цитируемых статей

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по данным Web of Science, визуализировано при помощи VOS Viewer

Светлана Анатольевна ШЕВЕЛЕВА



Заведующая лабораторией биобезопасности и анализа
нутримикробиома

№ 529 ФГБУН Федеральный исследовательский центр
питания, биотехнологии и безопасности пищи

Какие научные открытия недавно произошли в науке об антибиотиках?

1. Раскрытие тонких механизмов действия субпороговых доз антибиотиков на генетический аппарат бактериальной клетки (с использованием комбинации транскриптомного и протеомного анализа, ДНК-микрочипирования, промотор-репортер скрининга) и установление их способности к регуляции генной экспрессии;
2. Раскрытие эффекта гормезиса антибиотиков на микроорганизмы в виде активации процессов транскрипции, синтеза белков, генного трансфера участков ДНК, кодирующих резистентность к антибиотикам и патогенность, при воздействии субингибиторных доз, а также в отличие от бактерицидного/бактериостатического действия – в ответ на терапевтические дозы. Это дало научное объяснение рост-стимулирующего эффекта от использования антибиотиков в сельском хозяйстве (за счет модификации метаболических функций микробиоты у животных, повышения утилизации неперевариваемых углеводов и эрготропного эффекта);
3. Выявление новых механизмов выживания микробов в присутствии антибиотиков и других стрессовых факторов до прекращения их действия, основанных на экспрессии анабиоза, толерантности, регуляции плотности популяции («чувства кворума»), экспрессии регуляторов стрессового ответа и т.п.

Какие нестандартные научные теории и концепции имеются в этой области?

В сфере фундаментальных исследований:

1. Поиск новых антибиотиков природного происхождения, механизм действия которых основан не на прямом подавлении жизнедеятельности микробной клетки, а использует иные эффекты ингибиции, и расширение круга их продуцентов среди высших организмов, синтез антимикробных соединений химической природы, не являющихся аналогами микробных метаболитов;

2. Изучение спектра вторичных метаболитов бактерий, микроскопических грибов и их функциональной активности в организмах разного уровня организации;
3. Модификация функций микробиоты и ее отдельных популяций в организме человека и животных и механизм ее влияния на организм хозяина при поступлении субпороговых и субтерапевтических доз известных и новых антибиотиков;
4. Изучение новых механизмов защиты бактерий от антибиотиков, связанных с феноменом «кворум сенсинг», атипичной резистентностью в фенотипе при отсутствии генетических детерминант.

В сфере прикладных исследований:

1. Разработка и усовершенствование систем административного регулирования и контроля, снижающих неблагоприятные последствия в мире микробов при использовании антибиотиков в медицине и ветеринарии (прогнозная оценка риска для здоровья человека, животных и благополучия окружающей среды и научное обоснование регламентов применения и гигиенических нормативов для остатков антибиотиков в пище и других объектах окружающей среды; обоснование запрета на использование медицинских антибиотиков в ветеринарии и при производстве продуктивных животных, птицы, рыбы, пчел; разработка и внедрение в практику высокоспецифичных мультиостаточных методов контроля антибиотиков в объектах окружающей среды; системы прослеживаемости антибиотиков в сельском хозяйстве);
2. Разработка системы мониторинга распространения индикаторов трансмиссивной антибиотикорезистентности, основанной на применении некультуральных методов анализа, для контроля циркуляции антибиотикорезистентных микроорганизмов в объектах окружающей среды, где имеется высокий потенциальный риск их формирования (биоотходы на фермах, стоки биоотстойников, ферментированные пищевые продукты с живой микрофлорой и т.п.);

Ожидаемые прорывы в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями

«Если смотреть на науку о борьбе с инфекционными заболеваниями сегодняшнего дня, то перспективы довольно мрачные. Но если разработать программу, и заинтересованные люди будут этим вопросом заниматься, то за 10–15 лет вполне можно решить все вопросы, которые кажутся нам угрожающими. Какие прогнозы на сегодня? Если сегодня ничего не делать, то через 20 лет у нас 50% смертей будет происходить просто от бактериальных инфекций, вызываемых микроорганизмами с множественной устойчивостью»

А.Л. Коневега, ПИЯФ НИЦ КИ

| МАГИСТРАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ | | ПРОРЫВ | |
|---|--|--|---|
| Комбинация АБ с альтернативными терапиями | Механизмы формирования резистомы эмерджентных возбудителей инфекц. заболеваний | Создание новых антибиотиков | Методы экспресс-диагностики |
| Адресный подбор антимикробного препарата | Биочипы, ДНК-ингибиторы и пр. новые методы | Создание достаточного арсенала антибиотиков резерва | Новые вещества/ способы/ средства для борьбы с инфекциями |
| Новые средства доставки | Новые АБ из природных источников | Новые реакции для ингибирования и создание новых ингибиторов | База данных генов трансмиссивной антибиотико-устойчивости |
| Ингибиторы механизма резистентности | QASR и рациональный дизайн ингибиторов ферментов | Разработка новых методов биоконтроля пищевых бактериальных патогенов | Эндолизины бактериофагов |
| | | Противовирусные агенты широкого спектра действия | Поиск новых биологических активных веществ из природных и не природных источников |
| | | Создание новых форм доставки в организм АБ, в т.ч. двойного действия | |
| ЗРЕЛАЯ НАУКА | | ФАНТАСТИКА | |
| Назначение антибиотикотерапии «наугад» | Методы определения АБ ВЭМХ-ВМС высокопоточные | Разработка альтернативных (напр. электромагнитных) методов лечения | Сокращение бактериальных пептидов на искусственных липидных везикулах |
| Резервирование АБ | Снижение токсичности путем поиска синергистов АБ | Пробиотики для использования в сельском хозяйстве вместо АБ | Антибиотики широкого спектра действия, не вызывающие устойчивости |
| Применение микробиотических методов контроля патогенных микроорганизмов и остаточных количеств АБ в пище и кормах | Кормовые антибиотики | | |

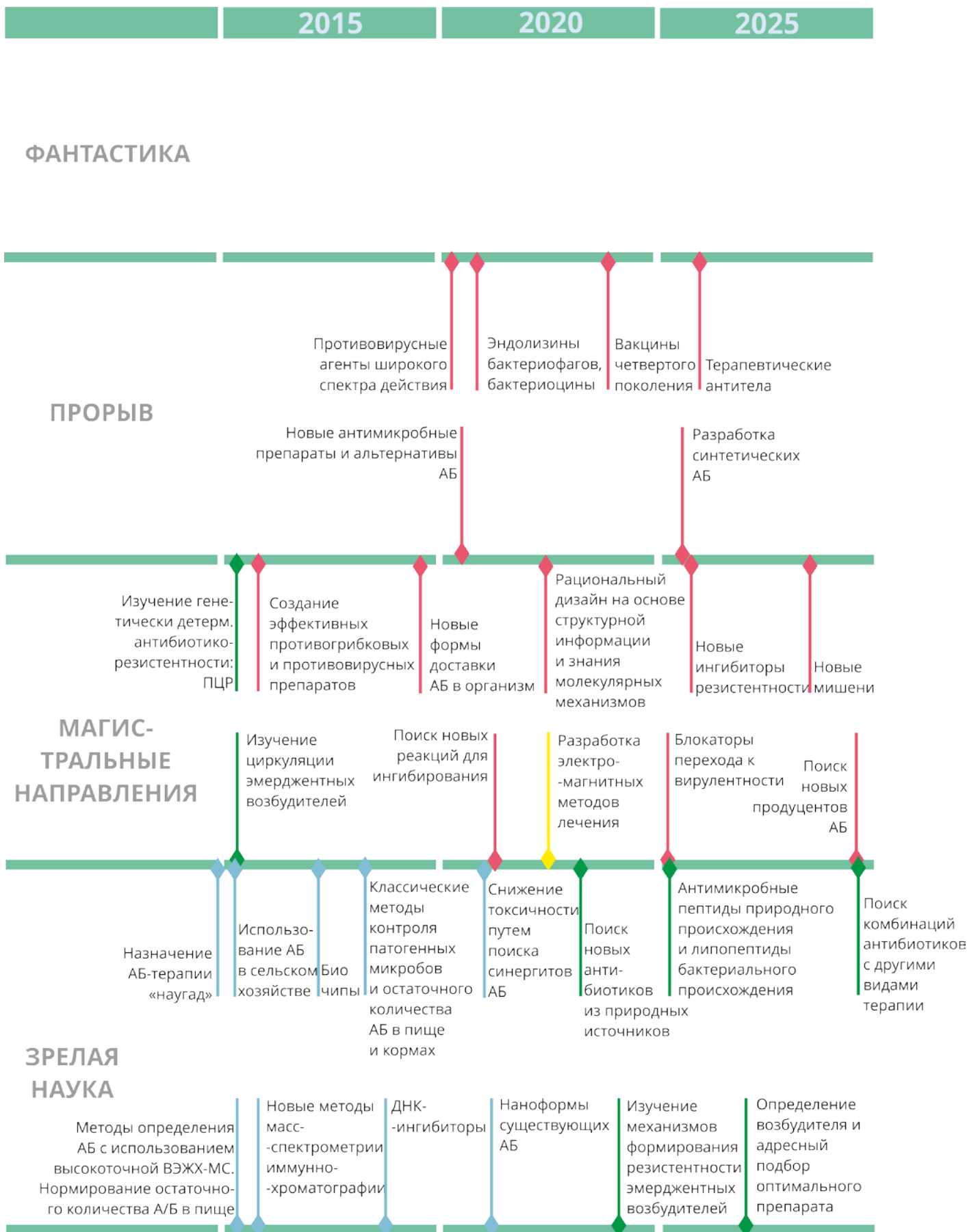
Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам форсайт-сессии

*Тематики исследований, флажки которых окрашены в два цвета, были отнесены участниками форсайт-сессии к разным секторам примерно в равной пропорции.

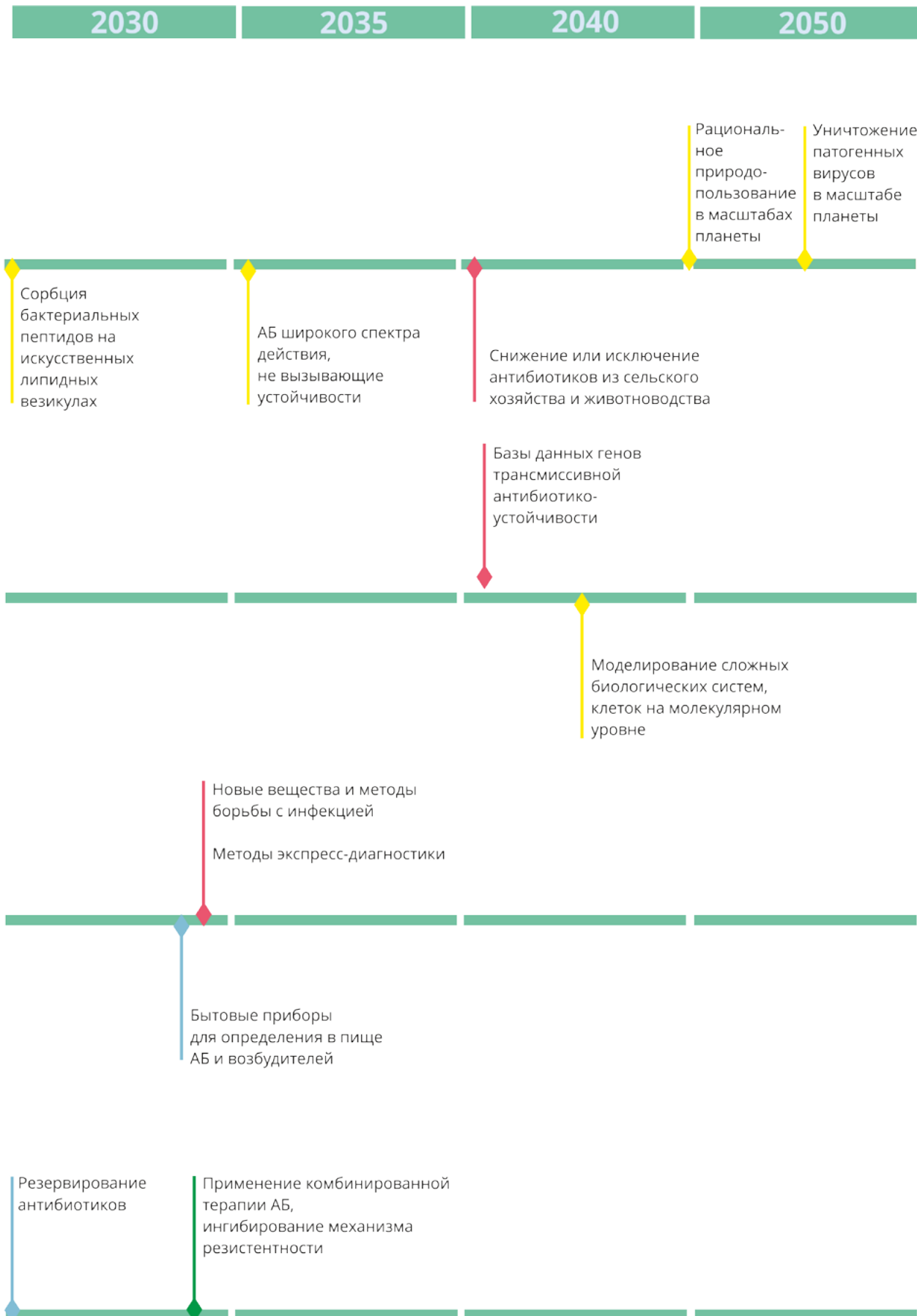
Карта динамики прорывных направлений 1996–2016



Индекс плотности определяет силу связи (коллаборации) между научными учреждениями. Чем ниже значение индекса, тем более раздроблено сотрудничество между вузами. Высокий индекс означает, что тематика разрабатывается совместно небольшим количеством университетов. Индекс, равный 1, означает, что статьи по теме пишутся только в коллаборации и ни одна научная группа не публикуется отдельно.



*Цвет флажка тематики обозначает, к какому сектору участники форсайт-сессии отнесли тематику на карте науки о борьбе с инфекционными заболеваниями-2016: желтый – фантастика, красный – прорыв, зеленый – магистральные направления, синий – зрелая наука.



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам форсайт-сессии

К Л Ю Ч Е В Ы Е П Р О Р Ы В Ы

Новые формы доставки антибиотиков в организм

Часто межклеточные бактериальные патогены трудно излечиваются, поскольку традиционные антимикробные агенты неспособны проникать, накапливаться или сохраняться в клетках млекопитающих.

В идеале система доставки антибиотиков должна быть биоразлагаема и биосовместима, чтобы подходить для медицинского использования. Разработка такой системы позволит снова использовать старые антибиотики, отвергнутые из-за устойчивости к ним или их токсичности. Сейчас разрабатывается целый ряд таких средств доставки: липосомы, микросферы, наноплексы, полимеры.

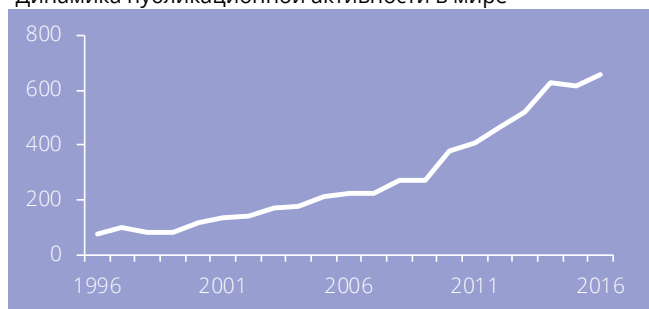
Как и во многих других направлениях, здесь особую роль сыграли разработки нанотехнологий. Так, например, биокерамические частицы показали себя в качестве альтернативы полимерам благодаря их биоактивности, температурной и кислотной стабильности, многофункциональности

и способности к биодegradации. Поскольку биокерамика используется в протезировании костей, нанобиокерамические частицы могут быть задействованы в доставке антибиотиков при костных инфекциях²⁵.

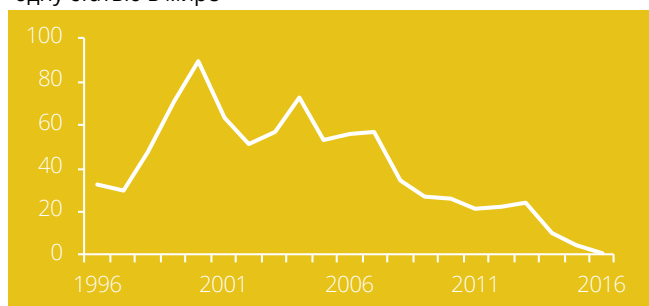
Подход по использованию наночастиц основывается на том, что бактерия не распознает наноструктуры в качестве угрозы – наноструктуры способны доставлять препарат внутрь конкретной бактериальной клетки, избегая резистентности и отличая патогенные и непатогенные бактерии. Эффективность наночастиц заключается в том, что их действие может быть запрограммировано с большой точностью.

Использование наночастиц также предполагает решение некоторых научных вызовов, таких как доставка антибиотиков двойного действия, гетеродимерных структур на основе препаратов разных классов.

Динамика публикационной активности в мире



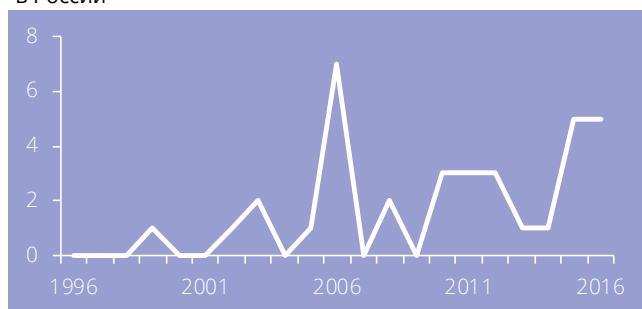
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире*



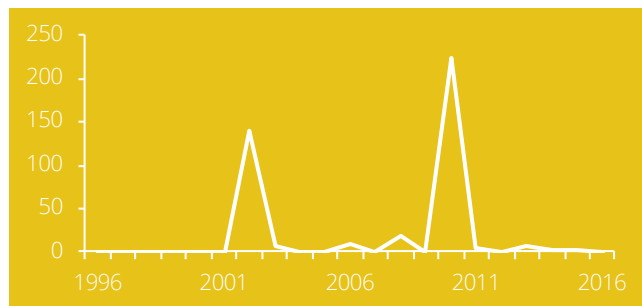
Динамика уровня плотности научной сети в мире*



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 5 951 статьи (35 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Динамика роста публикаций, низкие и продолжающиеся снижаться среднегодовой уровень цитируемости и уровень плотности научной сети говорят о выходе темы в магистральное направление. В России тема слабо изучена. Тенденции еще не стабилизировались, однако некоторые статьи показывают уровень цитируемости, сравнимый с мировым.

* Здесь и далее: Вычисления среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью и динамики уровня плотности сети коллабораций в случае, если количество статей в год превышает 2 000, основываются на данных 2 000 статей с наибольшей цитируемостью. Данное ограничение связано с особенностями работы базы данных Scopus.

²⁵Kumar TsS., Madhumathi K. Antibiotic delivery by nanobioceramics // Therapeutic Delivery 2016 Aug;7(8):573-88. doi: 10.4155/tde-2016-0025.

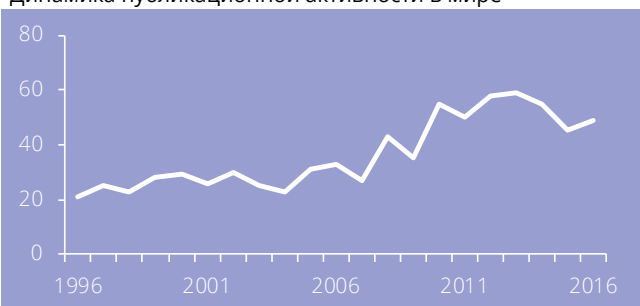
Поиск новых реакций для ингибирования

Полноценная работа клетки предполагает множество различных реакций, каждая из которых может быть подвержена ингибированию. Проверка всех реакций на возможность ингибирования требует значительного времени и ресурсов на исследования.

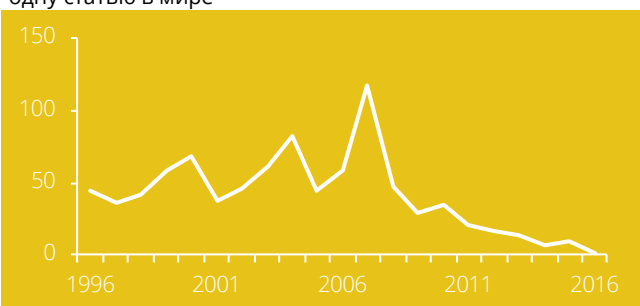
Большинство антибиотиков работают за счет инактивации бактериальных ферментов и блокирования метаболических реакций. За счет этого синтез белка останавливается или начинает происходить с ошибками, что ведет к гибели бактериальной клетки²⁶.

Другое перспективное направление – разработка лекарств, подавляющих «чувство кворума бактерий», лежащее в основе появления биопленок²⁷.

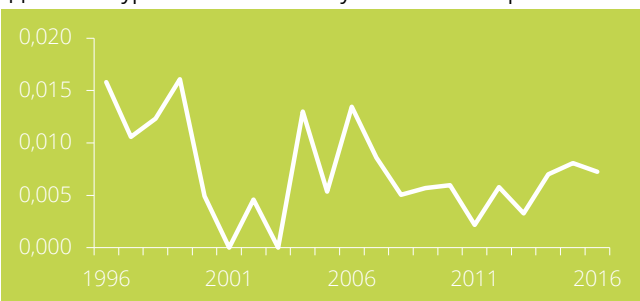
Динамика публикационной активности в мире



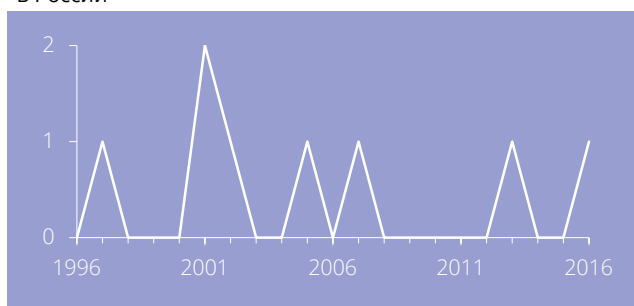
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



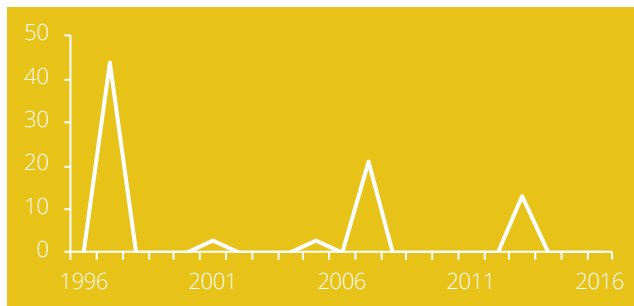
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 770 статей (8 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Рост количества публикаций по теме слабый, публикаций немного, среднегодовой уровень цитируемости средний. В России тема является сравнительно новой и слабо изученной. Тенденции еще не стабилизировались.

²⁶Caiser G. Ways in which Bacteria May Resist Chemical Control Agents http://bio.libretexts.org/Core/Microbiology/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/4%3A_Using_Antibiotics_and_Chemical_Agents_to_Control_Bacteria/4.3%3A_Ways_in_which_Bacteria_May_Resist_Chemical_Control_Agents (Просмотрено: 03.11.2016)

²⁷Калинин В. Рибопереключатели — новая мишень для антибиотиков http://elementy.ru/novosti_nauki/432638/Ribopereklyuchateli_novaya_mishen_dlya_antibiotikov (Просмотрено: 01.11.2016)

Рациональный дизайн на основе структурной информации и знания молекулярных механизмов

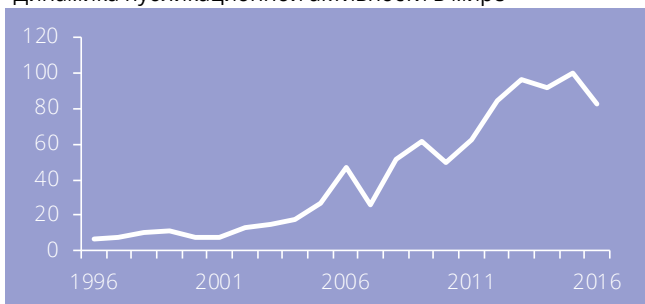
Традиционный подход к разработке антибиотиков – создание посредством производных природных веществ.

Альтернативный способ – рациональный дизайн путем компьютерного проектирования: когда трехмерная структура белка-мишени определяется с таким высоким разрешением, что положение каждого атома известно. Таким образом, существует возможность создать молекулу, которая будет взаимодействовать с функциональным центром и ингибировать реакции. Тем самым, метод рационального дизайна может создавать новые лекарства с увеличенной антимикробной активностью, уменьшенной токсичностью и минимального размера. Методы рационального дизайна можно разделить на: физикохимические, de novo и основанные на матрицах²⁸.

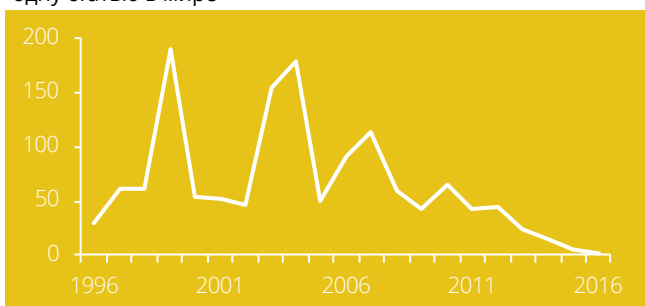
Прогресс в области биохимических и биофизических технологий уже сейчас дает основания полагать, что рациональный дизайн лекарственных средств – будущее фармацевтической промышленности, с помощью которого существует возможность победить многие болезни, излечение которых ранее не представлялось возможным²⁹.

Помимо собственно антибиотиков, возможно создание путем рационального дизайна антимикробных пептидов: используя комбинацию биоинформатики, работы с базами данных, белкового инжиниринга и дизайна de novo.

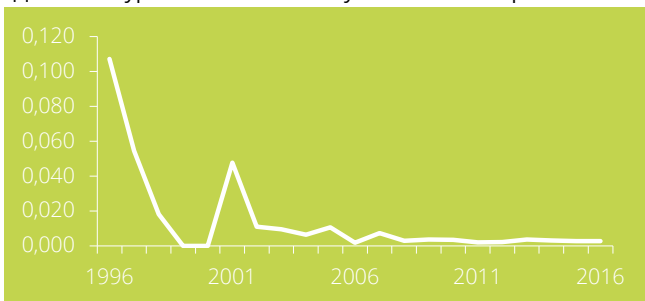
Динамика публикационной активности в мире



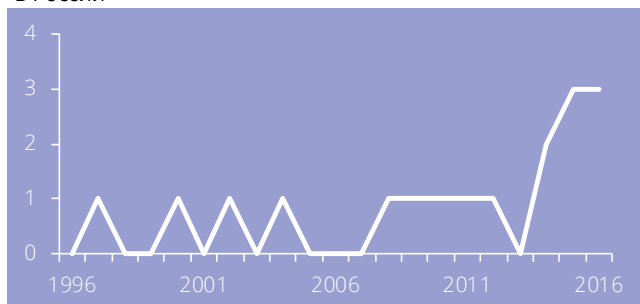
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



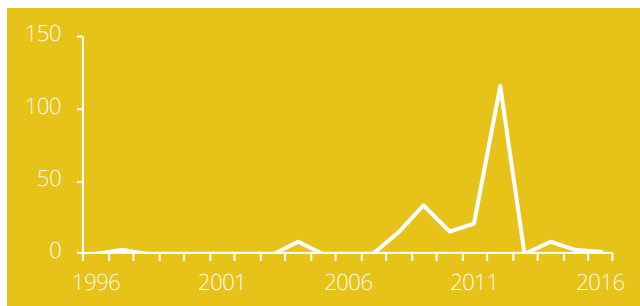
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 876 статей (17 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Публикационная активность в последние годы снижается, низкие и продолжающие снижаться среднегодовой уровень цитируемости и плотность научной сети говорят о перспективе выхода темы в магистральное направление, однако количество статей пока недостаточно для этого. В России тема слабо изучена. Тенденции еще не стабилизировались.

²⁸Porto W., Silva O., Franco O. Prediction and Rational Design of Antimicrobial Peptides, Protein Structure, Dr. Eshel Faraggi (Ed.), ISBN: 978-953-51-0555-8, InTech, <http://www.intechopen.com/books/protein-structure/prediction-and-rational-design-of-antimicrobial-peptides> (Просмотрено 12.10.2016)

²⁹Чугунов А. Рациональный дизайн новых лекарственных средств <http://www.abercade.ru/research/analysis/1940.html> (Просмотрено 12.10.2016)

Эндолизины бактериофагов

Одним из подходов молекулярной терапии является применение эндолизинов бактериофагов, которые являются пептидогликановыми гидролитическими энзимами, зашифрованными бактериофагами с двухцепочечной ДНК, образованными в клетках, зараженных фагами. Фаги прекращают репликативный литический цикл для того, чтобы разрушать пептидогликан клетки хозяина изнутри. Это ведет к разрушению бактерий и последующему высвобождению фагов. Первые успешные испытания в *in vivo* условиях были задокументированы еще в 2001 г.

Два белка, эндолизин и холин являются важнейшими для вызываемого бактериофагами бактериального лизиса. Холины воздействуют на поры мембран таким образом, что эндолизины достигают и расщепляют пептидогликан, вызывая, таким образом, лизис и гибель бактериальной клетки. У грамотрицательных бактерий нет

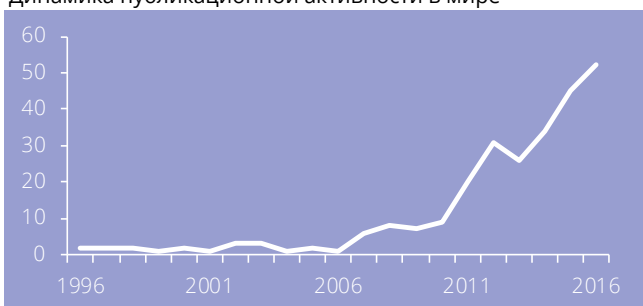
наружной мембраны, поэтому пептидогликан становится более чувствительным к действию эндолизинов. Эндолизины, будучи специфическими пептидогликановыми гидролазами, снижают частоту возникновения случаев развития резистентности³⁰.

Основными характеристиками энзибиотиков являются:

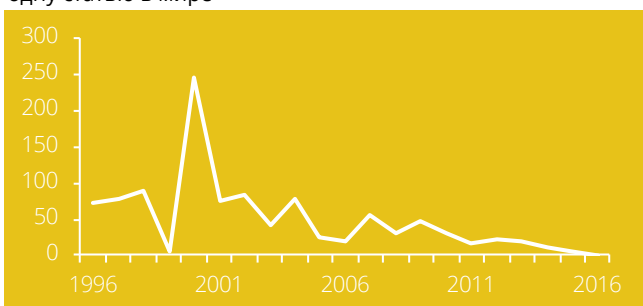
- новый подход к антибактериальному действию;
- способность убивать устойчивых к антибиотикам бактерий;
- низкая вероятность развития резистентности.

Энзибиотики представляют собой потенциальную замену антибиотикам почти без побочных эффектов. Сейчас проводятся дальнейшие исследования на предмет потенциала энзибиотиков.

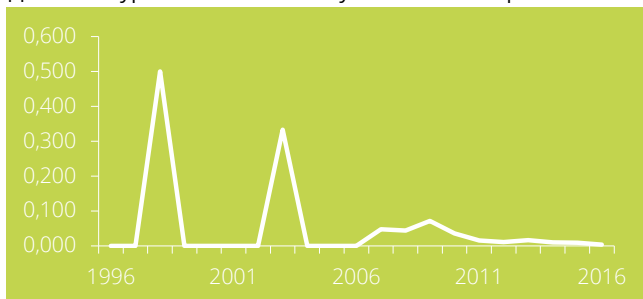
Динамика публикационной активности в мире



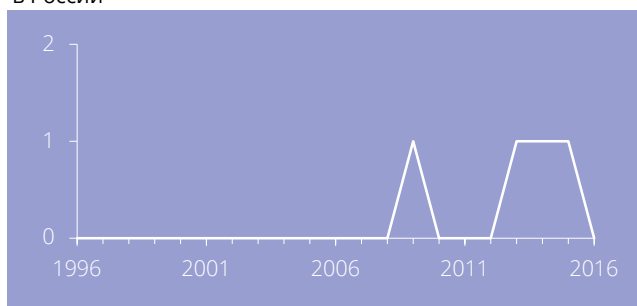
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



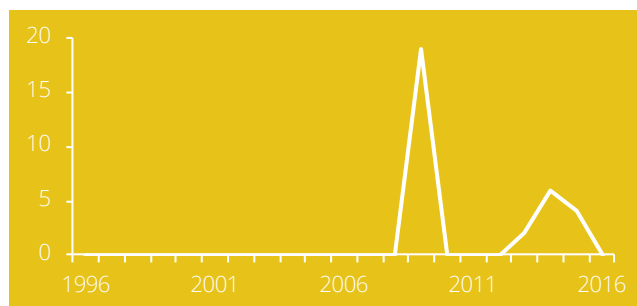
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 258 статей (4 статьи с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Тема обладает положительной динамикой роста публикаций, но низким среднегодовым уровнем цитируемости. Низкий уровень плотности научной сети говорит о перспективе выхода темы в магистральное направление, однако количество статей пока недостаточно для этого. В России тема является сравнительно новой и слабо изученной. Тенденции еще не стабилизировались.

³⁰Tiwari, R., Dhama K., Chakraborty S., Kapoor S. Enzybiotics: New weapon in the army of antimicrobials: A review. // Asian J. Anim. Vet. Adv., 9: 144–163.

КАНДИДАТНЫЕ ПРОРЫВЫ

Противовирусные агенты широкого спектра

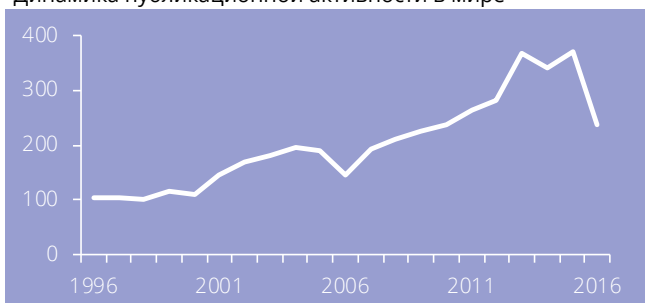
Противовирусные агенты успешно применяются для лечения вируса герпеса, вирусов гепатита В и С, ВИЧ и с некоторыми успехами в лечении вирусов гриппа. Традиционный подход «одно заболевание – один препарат» в области исследований по разработке противовирусных препаратов может быть эффективным, но также может неадекватно отвечать на растущее разнообразие вирусов. Большинство вирусных патогенов, которые вызывают эмерджентные и реэмерджентные вирусы, являются вирусами с мембранной оболочкой, требующей синтеза вирусной и клеточной мембран для попадания вируса в клетку³¹.

Исследования по разработке фокусируются на попадании вируса в клетку и репликации вируса наряду с модулированием клеточных систем защиты. Высокопроизводительный скрининг молекул, генная инженерия пептидов и функциональный скрининг агентов – многообещающие кандидаты для разработки противовирусных агентов широкого спектра действия для интервенции

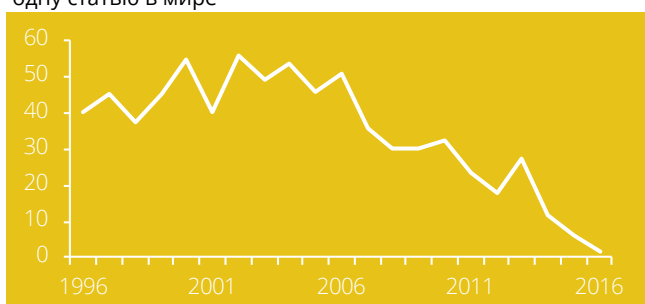
в вирусные инфекции и контроля вирусных эпидемий. Стратегии исследований по разработке противовирусных агентов широкого спектра действия концентрируют внимание на двух аспектах: (1) воздействие на вирусную инфекционность (выявление агентов, способных проникать на важнейших стадиях развития инфекционного процесса) и (2) снижение защитных механизмов организма-хозяина. Механизмы защиты клетки хозяина – барьер для лечения вирусных инфекций. Исследования позволили выявить противовирусные агенты широкого спектра действия через воздействие на клеточные защитные механизмы и запрограммированную гибель клеток.

Тем не менее, остается обеспокоенность относительно вирусной резистентности вследствие воздействия на отдельные компоненты вируса и побочных эффектов, связанных с воздействием на клеточную машинерию. Ключевыми вопросами остаются преодоление резистентности вируса и направленное действие препаратов³².

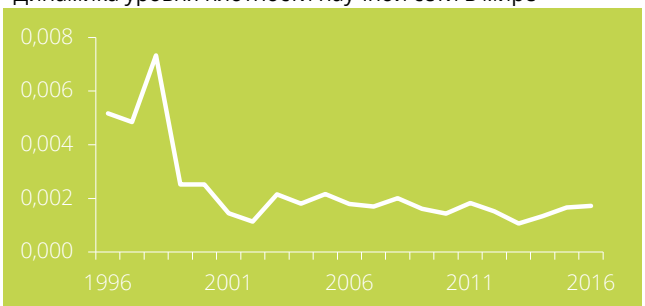
Динамика публикационной активности в мире



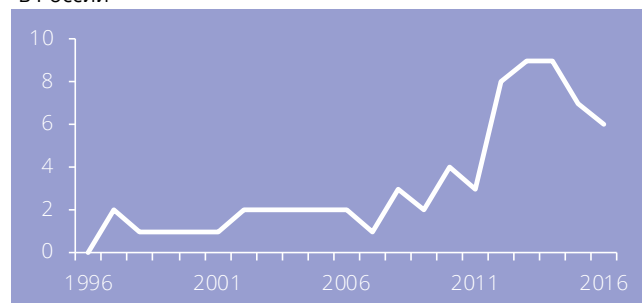
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



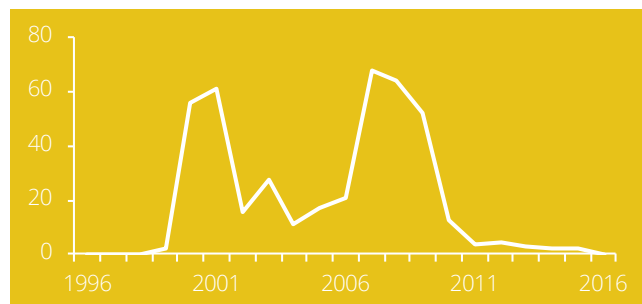
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 4 289 статей (68 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Динамика публикационной активности в последние годы имеет отрицательные тенденции, среднегодовой уровень цитируемости снижается. Низкий уровень плотности научной сети говорит о выходе темы в магистральное направление. В России статей по теме немного, однако некоторые из них показывают достаточно высокий уровень цитируемости, сравнимый с мировым.

³¹Vigant F., Santos N., Lee B. Broad-spectrum antivirals against viral fusion <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n7/full/nrmicro3475.html> (Просмотрено: 24.10.2016)

³²Zhu J-D., Meng W., Wang X-J., Wang H-C. Broad-spectrum antiviral agents. *Frontiers in Microbiology*.: <http://www.genebiology.ru/news/smi/st-1-mn.pdf> (Просмотрено: 24.10.2016)

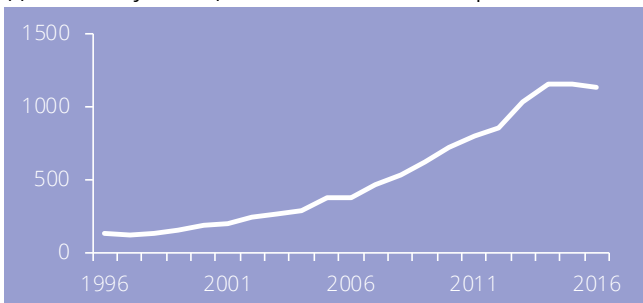
Новые антимикробные препараты и альтернативы антибиотикам

Альтернативы антибиотикам, находящиеся в разработке, май 2016 г.

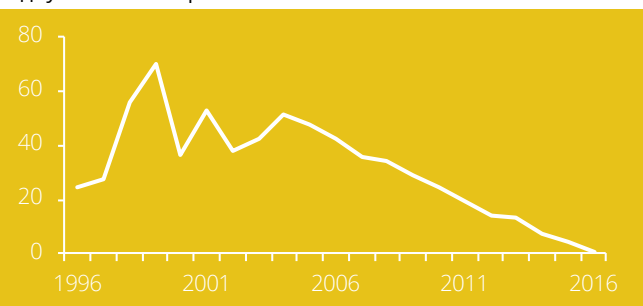
| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|--------------------------------|---|--|---|
| Название препарата | Aerucin | CF-301 | NDV-3 | 514G3 | N-Rephasin | Aurexis (tefizumab) | Брилади-дин | MEDI 4893 | Group B Streptococcus vaccine | PF-0642 5090 | MEDI 3902 |
| Группа препаратов | Антитело | Лизин | Вакцина | Антитело | Лизин | Антитело | Анти микр. пептид | Антитело | Вакцина | Вакцина | Антитело |
| Потенциальное назначение | Бактериальные инфекции | Бактеремия (<i>Staphylococcus aureus</i>) | Бактериальные инфекции (<i>S. aureus</i>) | Бактеремия (<i>S. aureus</i>) | Бактериальные инфекции (<i>S. aureus</i>) | Бактеремия (<i>S. aureus</i>), хроническая инфекция | Острые бактериальные воспалительные инфекции кожи | Пневмония (<i>S. aureus</i>) | Стрептококковые инфекции группы В | Рецидивирующая инфекция (<i>Clostridium difficile</i>) | Предотвращение пневмонии, спровоцированной ИВЛ (<i>P. aeruginosa</i>) |
| Название препарата | POL7080 | RBX2660 | SER-109 | VP20621 | Pagibaximab | Salvecin (AR-301) | Aerumab (AR-101) | SA4Ag | IC84 | Bezlotoxumab и Actoxumab | Cdiffense |
| Группа препаратов | Анти микр. пептид | Пробиотик | Пробиотик | Пробиотик | Антитело | Антитело | Антитело | Вакцина | Вакцина | Антитело | Вакцина |
| Потенциальное назначение | Пневмония (<i>P. aeruginosa</i>), инфекции НДП, бронхит | Рецидивирующая инфекция (<i>C. Difficile</i>) | Рецидивирующая инфекция (<i>C. Difficile</i>) | Рецидивирующая инфекция (<i>C. Difficile</i>) | Бактеремия у новорожденных (<i>S. Aureus</i>) | Пневмония (<i>S. Aureus</i>) | Пневмония (<i>P. aeruginosa</i>) | Инфекции (<i>S. Aureus</i>) | Рецидивирующая инфекция (<i>C. Difficile</i>) | Рецидивирующая инфекция (<i>C. Difficile</i>) | Инфекция (<i>C. Difficile</i>) |

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам The Pew Charitable Trusts

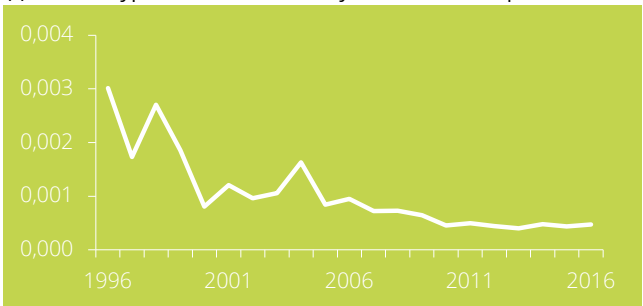
Динамика публикационной активности в мире



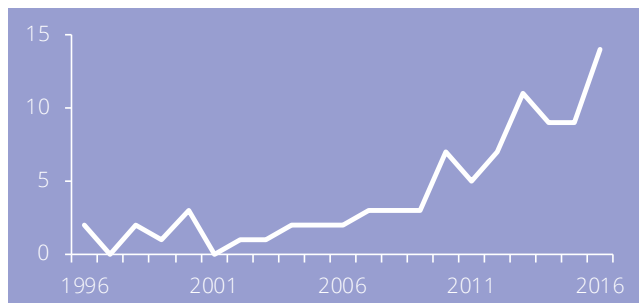
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



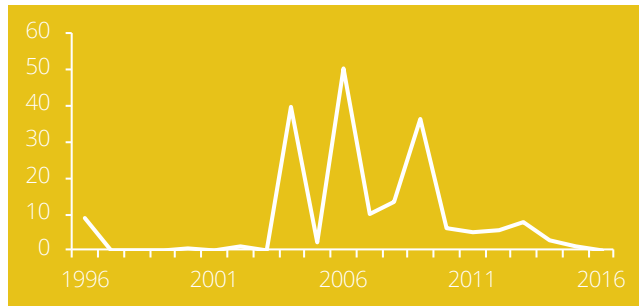
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 11001 статьи (87 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Рост количества публикаций по теме прекратился в последние годы, среднегодовой уровень цитируемости падает, уровень плотности сети коллабораций находится на сравнительно стабильном низком уровне. Тематика принадлежит к магистральным направлениям. В России количество публикаций мало, но постепенно растет.

Вакцины четвертого поколения

Методы разработки вакцин против различных инфекций вместе с развитием техник выявления и оценки коррелятов иммунной защиты претерпели значительные изменения с момента реорганизации вакцинологии. Разные поколения вакцин имели различный уровень успеха. Проблемы безопасности цельновирионных и живых вакцин (вакцины первого поколения) заставили разрабатывать вакцины второго поколения, содержащие химические или физические инактивированные патогены. Очищенные или синтетические протеины представляют вакцины третьего поколения, в то время как последние достижения в молекулярной биологии и генной инженерии привели к развитию вакцин четвертого поколения, включая рекомбинантные вакцины на основе вирусных векторов, вакцины на основе вирусоподобных частиц и ДНК-вакцин³³.

Вирусные векторы являются перспективным инструментом генной терапии и вакцинации.

Применение вирусных векторов основывается на способности вирусов поражать клетки. Их преимуществами являются: высокоэффективная генная трансдукция, специфическая направленная доставка генов к клеткам, вызывание сильного иммунного ответа и повышения клеточного иммунитета. Рекомбинантные вирусные векторы обладают терапевтическим потенциалом, поскольку обеспечивают экспрессию внутриклеточных антигенов и вызывают сильный CTL-ответ, приводящий к уменьшению количества пораженных вирусом клеток. Несмотря на то что в будущем вакцины, основанные на вирусных векторах,

смогут стать эффективными против ВИЧ и малярии, механизм вирусной интеграции в геноме хозяина может приводить к развитию рака. Другим препятствием на пути использования данных вакцин становится снижение эффективности действия векторов нейтрализующими антителами, производимыми предсуществующим иммунитетом³⁴.

Вакцины на основе вирусоподобных частиц представляют собой мультипротеиновые структуры, которые имитируют исходные вирусы, но не содержат вирусного генетического материала, потенциально становясь более безопасными и дешевыми вакцинами.

Вирусоподобные частицы содержат функциональные вирусные белки, ответственные за эффективное проникновение вируса в клетку.

Наиболее многообещающим станет применение вирусоподобных частиц в вакцинологии в качестве систем доставки, которые сочетают профиль безопасности и сильную иммуногенность. Традиционно, вакцины против

вирусных заболеваний

создавались из инактивированных вирусных штаммов. Вирусоподобные частицы, не имея генома вируса и являясь копией оболочки вируса, становятся более безопасной альтернативой. Более того, они обладают поливалентной структурой, которая объединяет в себе множественные копии антигенов, а также способны обеспечивать стимуляцию иммунных клеток. Наконец, они оказывают тканеспецифическое направленное воздействие. В настоящий момент ряд вакцин на основе вирусоподобных частиц лицензированы и используются против вируса гепатита В и вируса папилломы человека³⁵.

Вакцины против бактериальных инфекций, находящиеся в разработке. 2016

| | Фаза 1 | Фаза 2 | Фаза 3 | Используется |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------------|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Х | Х | Х | Х |
| <i>Clostridium difficile</i> | Х | 2 | 1 | Х |
| <i>E.coli</i> | 2 | Х | Х | Х |
| <i>Klebsiella</i> | Х | Х | Х | Х |

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Review on Antimicrobial Resistance

³³Abdoulaye D.S. et al. Prospects for an HIV vaccine <http://www.apin.harvard.edu/Chapter20.pdf> (Просмотрено: 24.10.2016)

³⁴Ura T., Okuda K., Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines // Vaccines. 2014;2(3):624-641. doi:10.3390/vaccines2030624 (Просмотрено: 23.11.2016)

³⁵Chroboczek J., Szurgot I., Szolajska E. Virus-like particles as vaccine URL: http://www.actabp.pl/pdf/3_2014/531.pdf (Просмотрено: 24.10.2016)

Одним из важнейших преимуществ вирусоподобных вакцин является скорость их производства – на разработку требуется около 3 месяцев³⁶.

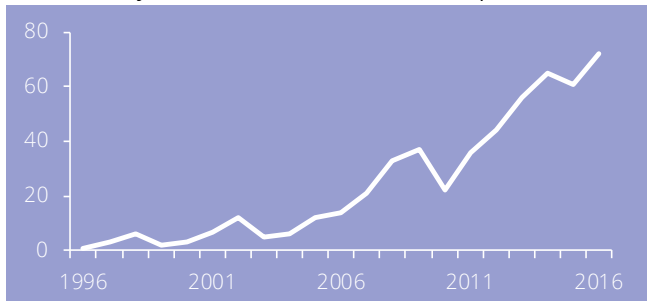
ДНК-вакцины разрабатываются в течение 15 лет, однако только в последние годы прогресс в понимании биологических основ производства данных вакцин и технологический прогресс в энергетизации иммунопотенции (оптимизация кодонов, добавление традиционных или генных адъювантов, электропорация, внутридермальная доставка, стратегии «прайм-буст») вывели данную область исследований в качестве перспективного направления³⁷. Однако по-прежнему ДНК-вакцины используются только в ветеринарии, поскольку они вызывают слабую иммуногенность по сравнению с традиционными вакцинами, основанными на белках.

ДНК-вакцины состоят из плазмид бактерий, которые кодируют специфический антиген под воздействием цитомегаловируса (интрон-А). Клетки-хозяева могут быть трансфицированы при помощи различных путей, включая внедрение введения плазмид в мышцы или дермис, а также посредством мукозального применения. ДНК-вакцины имеют ряд преимуществ, поскольку они обеспечивают экспрессию генов антиген-презентирующих клеток, которая приводит к презентированию эпитопов антигена в молекулах I и II класса главного комплекса гистосовместимости, вызывая таким образом клеточный иммунитет. Получение плазмид является более быстрым и менее затратным процессом по сравнению с рекомбинантными протеинами и не затрудняется складыванием протеинов. Стабильность и гибкость ДНК позволяет модифицировать последовательности плазмид, что является значимым во время роста пандемий, когда требуется быстрая разработка вакцин³⁸.

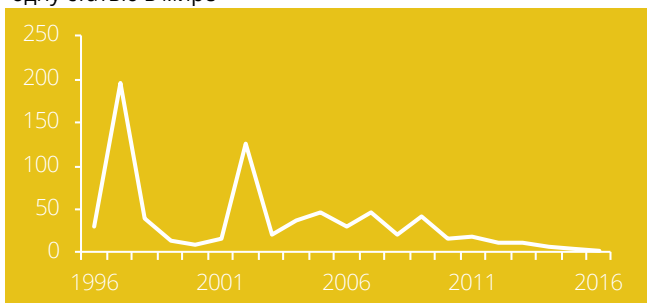
«Вакцины – один из самых динамичных сегментов фармацевтического рынка. Антибиотики многие годы оставались основой терапии, и вызов заключается в их замене»

Н.Э. Нифантьев, ИОХ РАН

Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



Динамика уровня плотности научной сети в мире



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 518 статей (из них данные 1 статьи с ведущим российским автором (2016), представленных в Scopus. Рост количества публикаций по теме слабый, публикаций немного, среднегодовой уровень цитируемости довольно низкий.

В России тема пока не нашла отклика.

³⁶Roldão A., Mellado M.C., Castilho L.R., Carrondo M.J., Alves P.M. Virus-like particles in vaccine development // Expert Rev Vaccines. 2010 Oct;9(10):1149-76. doi: 10.1586/erv.10.115.

³⁷Ferraro B., Morrow M.P., Hutnick N.A., Shin T.H., Lucke C.E., Weiner D.B. Clinical Applications of DNA Vaccines: Current Progress. Plotkin S., ed. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(3):296–302. doi:10.1093/cid/cir334.

³⁸Saade F., Petrovsky N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. Expert Review of Vaccines. 2012;11(2):189–209. doi:10.1586/erv.11.188.

Николай Эдуардович Нифантьев



Член-корреспондент РАН

Руководитель Лаборатории химии гликоконъюгатов
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

**Что сейчас происходит в науке об антибиотиках?
Какие научные открытия произошли за последнее время?**

Я хотел бы начать свой ответ с того, что Вами не совсем правильно выбран приоритет для обсуждения. Приоритетом с медицинской точки зрения вообще является разработка более широкой группы новых средств для предотвращения и лечения инфекционных заболеваний со следующими поднаправлениями:

- новые химические агенты рецептор-направленного действия;
- синтетические вакцины;
- терапевтические моноклональные антитела и другие биотехнологические препараты;
- биотехнологические и синтетические антибиотики;
- создание диагностических средств для обнаружения возбудителей инфекционных заболеваний.

Приоритетом с медицинской точки зрения вообще является разработка не антибиотиков, а вакцин. Вакцины – самый динамичный сегмент фармацевтического рынка. Антибиотики многие годы оставались основой терапии, а вызов заключается в их замене. Предлагаю заменить «Антибиотики» на более широкую, но и более понятную и корректную тему, которую я назвал выше.

В качестве одного из поднаправлений необходимо предусмотреть разработку диагностических методов для тех патогенов, для которых эти методы отсутствуют. Ведь без них нельзя оперативно мониторить процесс подавления патогена. Сейчас, например, сделана дорожная карта по развитию индустрии вакцин в нашей стране – впервые на уровне государственных документов, но там, похоже, про диагностику забыли. Отмечу, что подходы, которые разрабатываются в нашей лаборатории, позволяют создать эффективные диагностические системы для контроля многих патогенов.

Химиотерапевтические средства, т.е. химические и синтетические препараты, которые не являются антибиотиками, но которые сейчас активно разрабатываются, продолжают сохранять актуальность, и такие препараты продолжают создаваться. Я могу привести Вам впечатляющие отечественные примеры. За последние годы в нашей стране зарегистрирован препарат Перхлозон против возбудителя туберкулеза, зарегистрирован препарат против вирусных патогенов под названием Триазавирин. Это очень эффективные препараты, но уже разрабатываются их усовершенствованные новые поколения.

Какие научные направления и подходы постепенно изживают себя?

Это как раз традиционные антибиотики. Есть разные причины для этого. Главная – это возникновение резистентности к их действию. Адаптация патогенов к антибиотикам происходит по нескольким путям: это и классические внутриклеточные механизмы адаптации, когда у патогена возникает способность видоизменять антибиотик, превращая его в неактивное производное.

Есть и проблема из-за адаптации штаммов к антибиотикам, используемым в ветеринарии. В результате снижается эффективность структурно родственных антибиотиков, предназначенных для лечения людей. Но есть и другие процессы, изученные в самое последнее время, которые также приводят к снижению эффективности действия антибиотиков. Например, мы активно сотрудничаем с профессором G.V. Pieg из Гарвардской медицинской школы, с которым вместе разрабатываем стафилококковую и другие вакцины. Для первой из них в качестве вакцинных лигандов нами использованы синтетические олигосахариды, отражающие разные фрагменты бактериального полисахарида PNAG, найденного у золотистого стафилококка. Когда вакцина была фактически создана, выяснились интересные данные о биологической роли полисахарида PNAG и его участии в образовании структурированных

К Л Ю Ч Е В Ы Е П Р О Р Ы В Ы

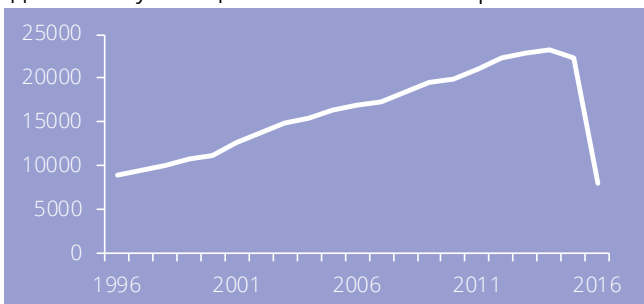
Терапевтические антитела

Антитела – это природные белки, продуцируемые адаптивной иммунной системой. Пассивная иммунизация антителами позволяет нейтрализовать вирулентность бактерий и усилить иммунную реакцию организма-хозяина. Концепция пассивной иммунизации не является новой – она удачно применялась еще до распространения антибиотиков, однако в силу издержек и токсичности от нее отказались³⁹.

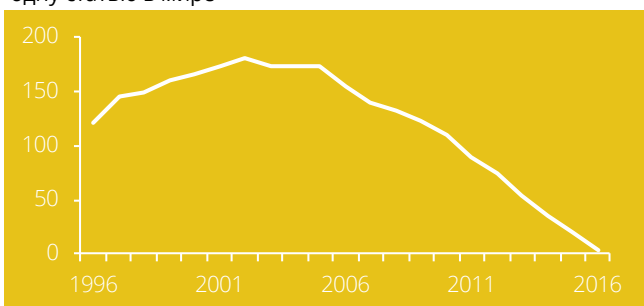
Развитие и распространение резистентных бактерий привело к повороту исследований в сторону разработки противобактериальных агентов, нацеленных на один патоген. Одним из таких подходов стала разработка моноклональных антител (mAbs) для профилактики инфекций или лечения инфекций в сочетании с антибиотиками.

Терапевтические антитела известны также как иммуноглобулины (Igs) – молекулы В-клетки, состоящие из четырех полипептидных цепей, двух тяжелых цепей и двух легких, образующих Y-образную молекулу. Существует следующий механизм действия моноклональных антител:

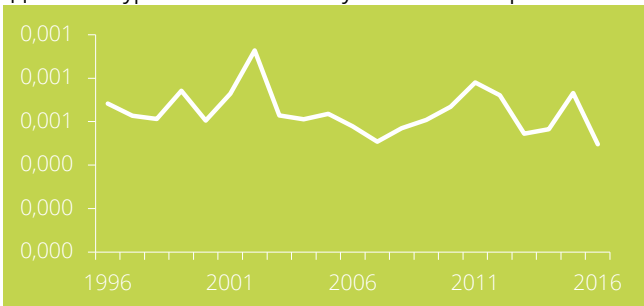
Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



Динамика уровня плотности научной сети в мире



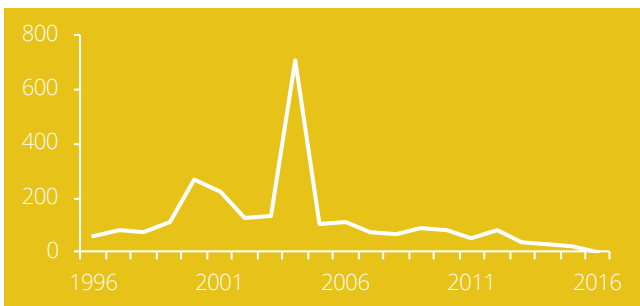
распознавание антителами характерных белков на поверхности раковых клеток, вирусов, бактерий с последующим привлечением систем иммунного ответа; специфичная доставка связанных с антителами цитотоксичных молекул к раковым клеткам; ингибирование белковых рецепторов, сигнальных молекул за счет специфического связывания с антителами.

Большая часть представленных на рынке антител получена с помощью иммунизации трансгенных мышей и фагового дисплея⁴⁰. Создание химерных, гуманизированных и полностью человеческих моноклональных антител стало одним из важнейших прорывов, который привел к снижению иммуногенности. Гуманизированные антитела создаются через замещение гипервариабельных петель полностью человеческих антител гипервариабельными петлями мышиных антител. Полностью человеческие моноклональные антитела создаются при помощи замещения мышиного генома антитела человеческими генами антител с применением технологии трансгенного гибридома.

в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 335 736 статей (1198 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Динамика публикационной активности и среднегодовой уровень цитируемости в мире падают. Уровень плотности научной сети характерен для магистральных направлений.

В России количество публикаций мало, но среднегодовой уровень цитируемости достаточно высок.

³⁹Digiandomenico A., Sellman B. Antibacterial monoclonal antibodies: The next generation // Current Opinion in Microbiology 27:78-85 August 2015

⁴⁰Zhu J-D., Meng W., Wang X-J., Wang H-C. Broad-spectrum antiviral agents. Frontiers in Microbiology. <http://www.genebiology.ru/news/smi/st-1-mn.pdf>

Новые антибиотики

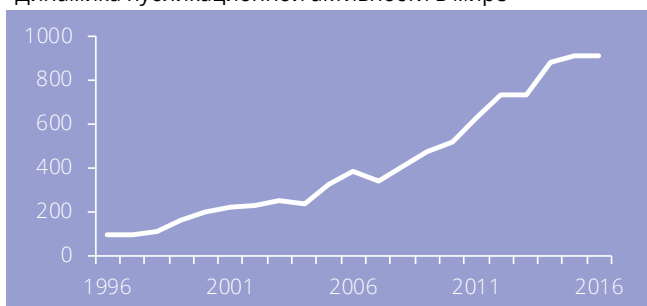
До 2010 г. в течение 30 лет производство антибиотиков оставалось стабильным. С 2010 г. происходит замедление выпуска новых антибиотиков и появление препаратов, не отвечающих сегодняшним вызовам.

Разработка каждого последующего поколения антибиотиков становится более затратной для производителя. Сегодня исследования фокусируются либо на создании препаратов на базе предыдущих классов антибиотиков, либо на разработке новых природных и синтетических соединений на базе инновационных платформ.

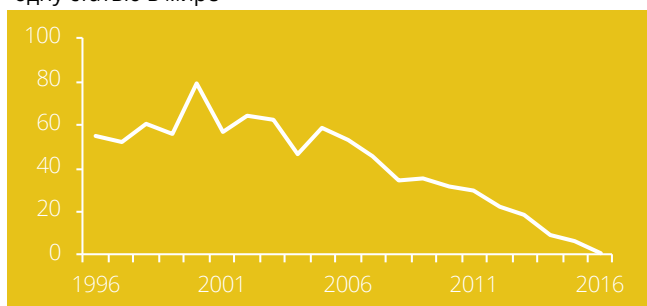
Основные трудности, касающиеся разработки антибиотиков, заключаются в поиске новых классов препаратов с узким спектром действия. Исторически проще было выявить новые элементы из существующего класса, и прогресс достигался, когда новые элементы по своей эффективности превосходили оригинальные. Но новые антибиотики могут становиться неэффективными, если некоторые бактерии уже являются устойчивыми к препаратам того класса, из которых они были выведены. Необходимость инноваций обуславливается тем, что:

1. снизилось число новых антибиотиков;
2. исследования в области антибиотиков являются коммерчески невыгодными, в отличие от других препаратов;
3. новые препараты не выходят на рынок и остаются в «листе ожиданий» из-за длительной эффективности старых антибиотиков.

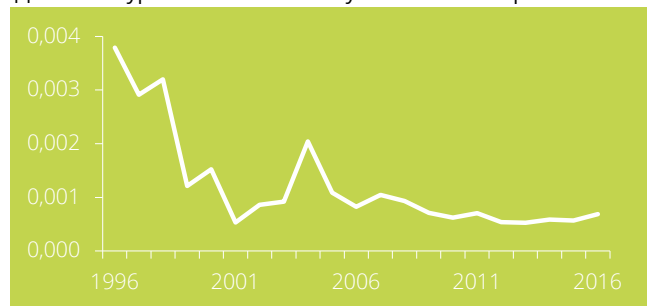
Динамика публикационной активности в мире



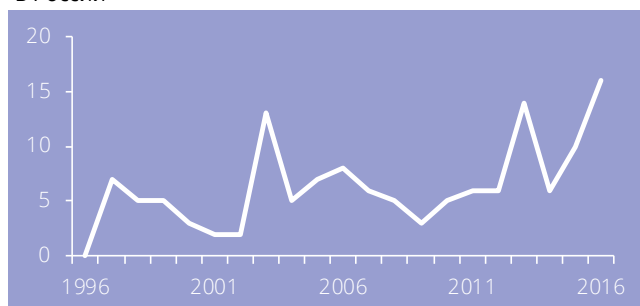
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



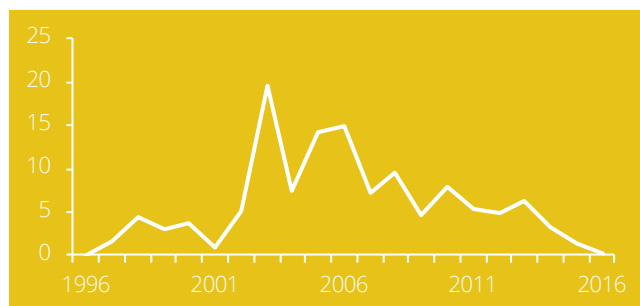
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России

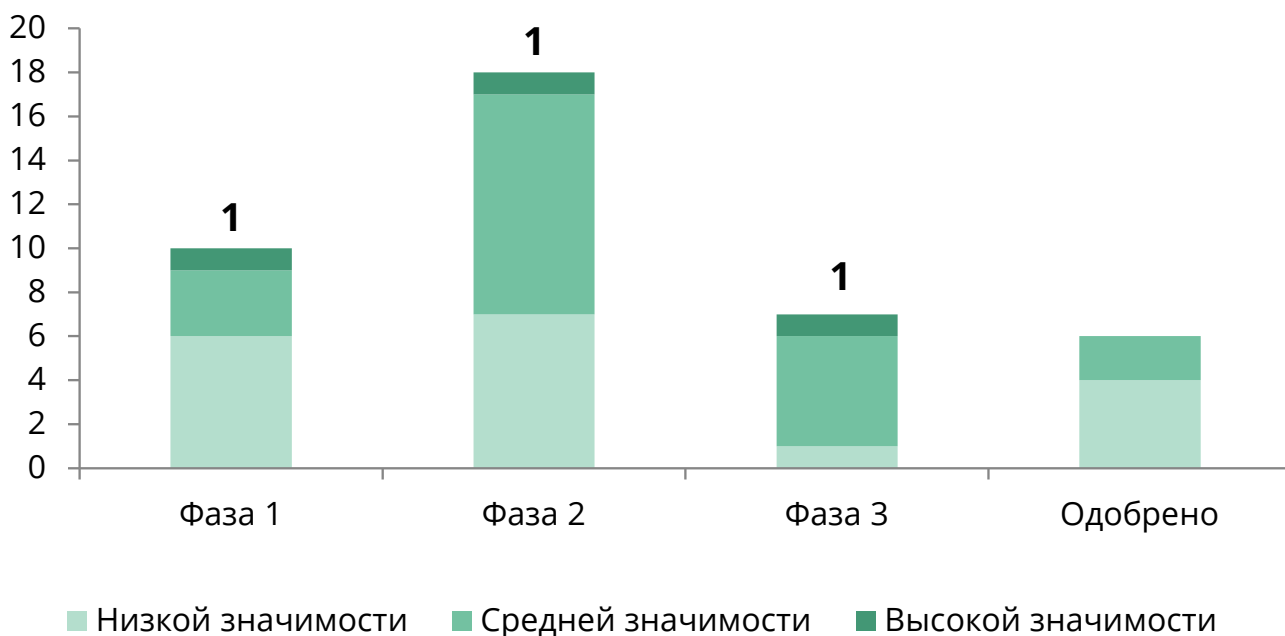


Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 8 878 статей (из них данные 134 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Динамика публикационной активности в мире растет, среднегодовой уровень цитируемости снижается, уровень плотности научной сети низок - возможен выход темы в магистральное направление.

В России тенденции еще не стабилизировались.

Антибиотики, находящиеся в стадии разработки или недавно получившие одобрение, шт. в 2016 г.

Антибиотики высокой значимости – антибиотики, имеющие потенциал противостоять 90% бактериям
 Антибиотики средней значимости – антибиотики, имеющие потенциал противостоять по крайней мере одной из так называемых «серьезных угроз» (*Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae* или устойчивой *Neisseria gonorrhoea*), но не классифицируемые как потенциальный прорыв
 Антибиотики низкой значимости – не соответствуют критерию «клинически полезных»



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Review on Antimicrobial Resistance

«Новые классы антимикробных препаратов – это то, что должно появиться в прорывах на 2020-е гг. Тут не нужен горизонт 50 лет, потому что нормальную программу можно выполнить гораздо быстрее. Проблема в том, что не появляется новых классов. Ее решит либо широкомасштабный поиск, либо направленный синтез. Сейчас поиск природных соединений фактически остановлен. По синтетическим – работы разворачиваются, но еще не в полной мере»

А.Л. Коневега, ПИЯФ НИЦ КИ

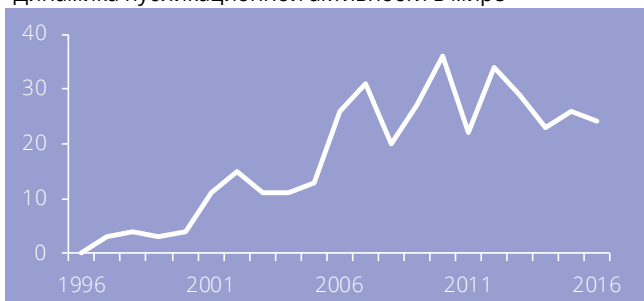
Новые ингибиторы резистентности

Разработка новых антибиотиков не всегда успевает за развивающейся резистентностью. По этой причине необходимы новые стратегии для борьбы с появлением устойчивости.

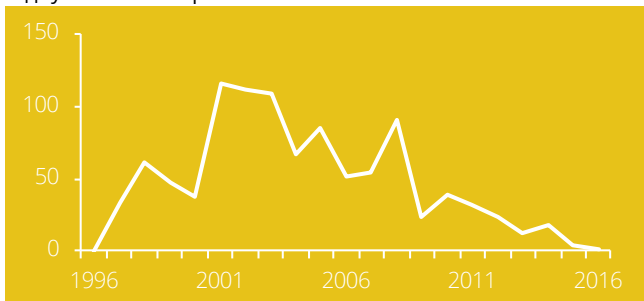
Одной из таких стратегий является контроль патогенного поведения бактерии вместо ее уничтожения. Двухкомпонентная система бактерий контролирует множество видов патогенного поведения, включая вирулентность, формирование биопленок и выработку резистентности. Таким образом, эта система становится оптимальной мишенью для разработки новых лекарств на основе этой стратегии. Одним из примеров является разработка малых молекул – ингибиторов двухкомпонентной системы⁴¹.

Другое актуальное направление – разработка нового класса фталоцианиновых ResA ингибиторов. Использование этого типа ингибиторов позволяет избежать запуска «сигнала SOS» в бактерии при использовании антибиотика, тем самым блокируя развитие резистентности⁴². Кроме того, данный подход снижает количество мутаций и блокирует горизонтальный трансфер генов, увеличивающие способности бактерий к резистентности⁴³.

Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



Динамика уровня плотности научной сети в мире



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 373 статей (из них данные 1 статьи с ведущим российским автором (2013), представленных в Scopus. Рост количества публикаций по теме слабый, публикаций немного, среднегодовой уровень цитируемости средний – возможен выход в магистральное направление, однако количество статей пока недостаточно для этого.

⁴¹Worthington R.J., Blackledge M.S., Melander C. Small-molecule inhibition of bacterial two-component systems to combat antibiotic resistance and virulence *Future Med Chem.* 2013 Jul;5(11):1265-84. doi: 10.4155/fmc.13.58.

⁴²Alam K., Geyer R. Inhibitors that reduce the acquisition of antibiotic resistance <http://atlasofscience.org/inhibitors-that-reduce-the-acquisition-of-antibiotic-resistance/> (Просмотрено: 01.11.2016)

⁴³University of Saskatchewan: New tools developed to combat antibiotic resistance // *ScienceDaily.* ScienceDaily, 17 March 2016. <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160317152946.htm> (Просмотрено: 24.10.2016)

Поиск новых продуцентов антибиотиков

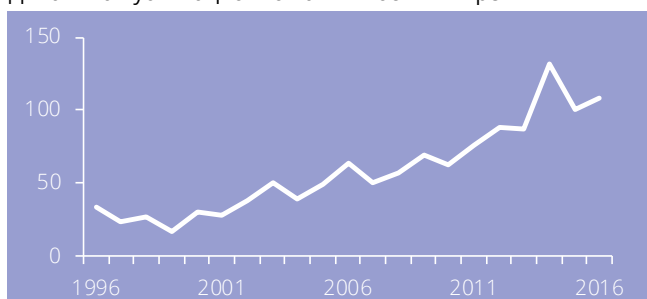
Природные продуценты – логичная и традиционная отправная точка для открытия новых молекул с антибиотической активностью. Большое значение здесь имеют почвенные микробы. В каждой чайной ложке почвы может находиться от 100 миллионов до одного миллиарда бактерий. Благодаря последним достижениям в культивировании бактериальных клеток повысилось число организмов, которые можно успешно культивировать (среди них, например, оказался многообещающий Теиксобактин). При этом, иногда культура, которая в чистом виде не показывает антибиотических свойств, показывает их в комбинации с другими бактериями. В этом направлении тоже осуществляется научный поиск.

На сегодняшний день спектр поиска продуцентов антибиотиков довольно широк. Так, помимо традиционных, также внимание привлекают многие

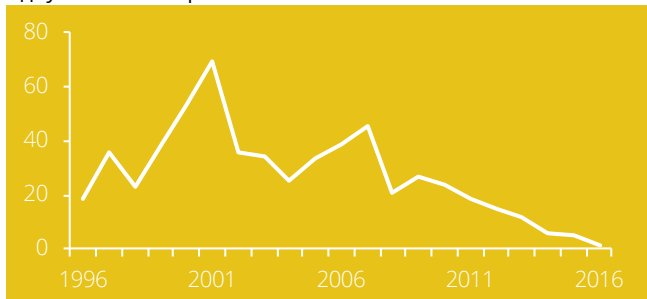
виды растений и животных, высшие грибы. Дополнительным источником являются морские микроорганизмы. Они обеспечивают широкий спектр разнообразия химической структуры. Активность соединений, полученных из морских микроорганизмов, сравнима с существующими антибиотиками и может решить проблему устойчивости и повторного возникновения инфекционных заболеваний.

Спектр новых продуцентов антибиотиков расширен во многом за счет прогресса в генетической инженерии, который позволяет создавать рентабельные биотехнологические способы производства: для получения природных антибиотиков теперь нет необходимости выращивать и перерабатывать биомассу живых организмов и растений – достаточно встроить гены нужного антибиотика в геном бактерий⁴⁴.

Динамика публикационной активности в мире



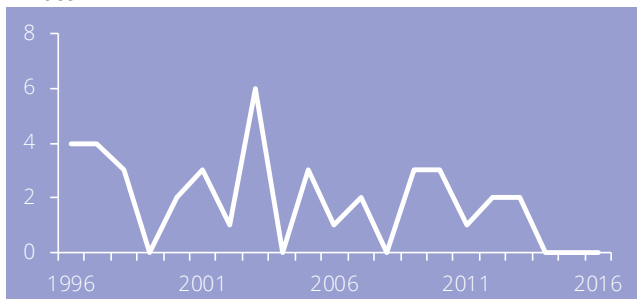
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



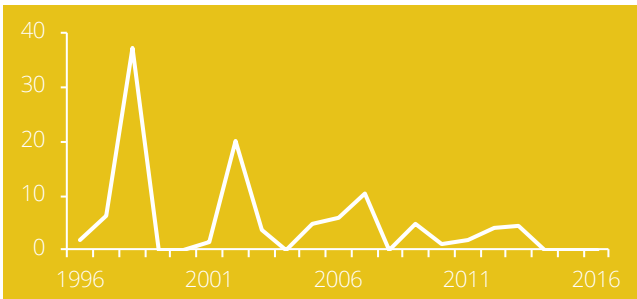
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 1 231 статьи (40 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Научная тема обладает положительной динамикой по публикациям, но отрицательной по среднегодовому уровню цитируемости. Уровень плотности научной сети нестабильный и низкий – возможен выход темы в магистральное направление, однако количество статей для этого пока недостаточно.

В России количество публикаций мало, и средняя цитируемость российских публикаций нестабильна, что означает наличие относительно небольшого количества знаковых статей по теме.

⁴⁴Ефременкова О. Антибиотики. Жизнь продолжается // Наука и жизнь <http://www.nkj.ru/archive/articles/6651/> (Просмотрено 23.20.2016)

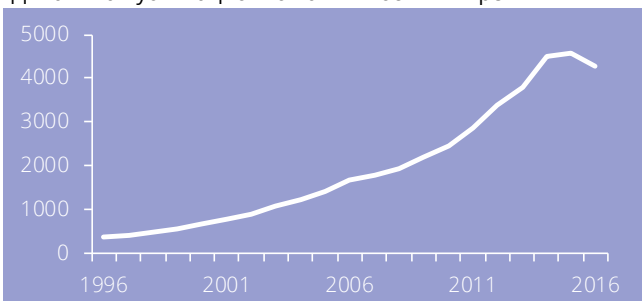
Блокаторы перехода к вирулентности

Традиционно применение антибиотиков было ориентировано на уничтожение бактерии или ингибирование процессов ее роста. Скрининговые подходы позволили обнаруживать вещества, которые имеют аналогичный механизм действия. Молекулярные подходы стали применяться для поиска генов-мишеней, которые препятствуют проникновению препарата. Проблема терапевтических подходов, которые в качестве мишени выделяют жизнеспособность бактерий, заключается в том, что они вызывают высокое селекционное давление. Альтернативой могут выступать препараты, которые «обезоруживают» бактерию. Концепция ориентирована на разработку тех препаратов, которые ингибируют бактериальную вирулентность, а не жизнеспособность бактерий. Антивирулентные стратегии имеют ряд преимуществ: расширение фармакологических

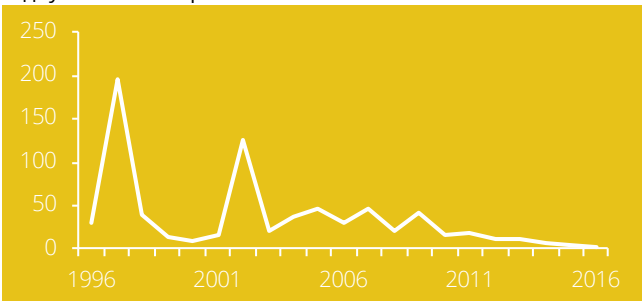
мишеней, разработка антимикробных препаратов с новыми механизмами действия, снижение вероятности развития резистентности благодаря пониженному селекционному давлению, сохранение микрофлоры кишечника⁴⁵.

Наиболее активно применяемыми антивирулентными стратегиями является ингибирование транскрипционных регуляторов, систем секреции III типа или факторов адгезии, которые позволяют иммунной системе хозяина или антибиотикам нейтрализовать инфекцию. На данный момент модели, которые могли бы определить эффективность антивирулентных стратегий, отсутствуют. Антивирулентные агенты потенциально могут применяться в комбинации с новыми или имеющимися антибиотиками, но требуется разработка методов *in vivo* анализа для оценки видов этих комбинаций⁴⁶.

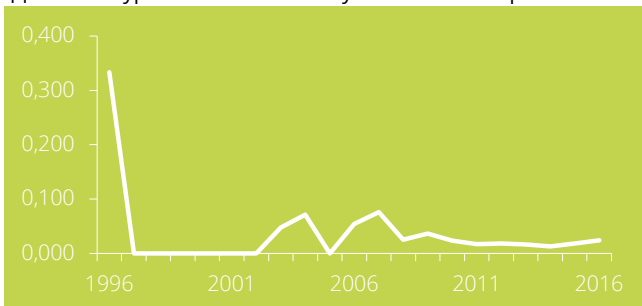
Динамика публикационной активности в мире



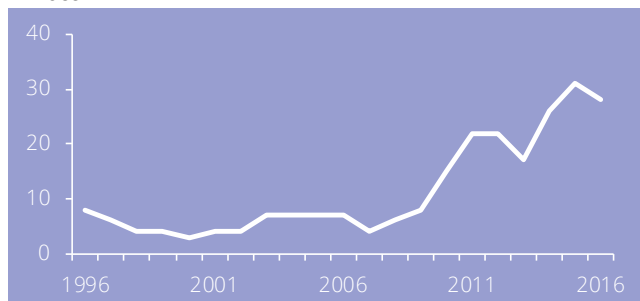
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



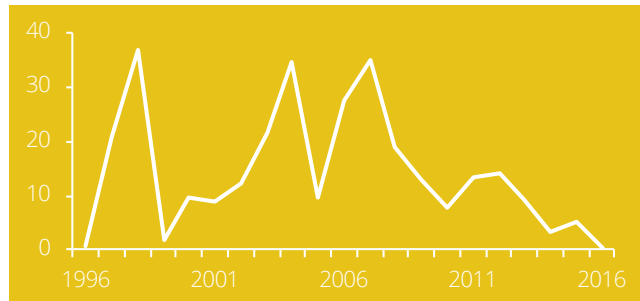
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 41 419 статей (240 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Уровень публикационной активности по теме в последние годы снижается, среднегодовой уровень цитируемости постепенно снижается, уровень плотности научной сети низкий. Можно предположить, что тематика стремится к магистральному направлению в нашей модели научной карты. В России количество публикаций увеличивается, но средняя цитируемость российских публикаций нестабильна.

⁴⁵Heras B., Scanlon M.J., Martin J.L. Targeting virulence not viability in the search for future antibacterials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(2):208-215. doi:10.1111/bcp.12356. (Просмотрено: 03.11.2016)

⁴⁶The PEW Charitable Trust. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/scientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf> (Просмотрено: 23.10.2016)

Методы экспресс-диагностики

Сегодня диагностика бактериальных инфекций является неэффективной, и в результате пациент получает антибиотик, который не способен оказать какое-либо воздействие на инфекцию, вызванную резистентной бактерией⁴⁷. В последние два десятилетия три технологии изменили ситуацию: (1) секвенирование генома, (2) применение ДНК-зондов и количественное определение; (3) протеомный анализ и масс-спектрометрия; технологии диагностики в месте наблюдения за пациентом (point-of-care testing, POCT).

Прогнозируется, что наиболее эффективно геномное секвенирование будет применяться в эпидемиологии инфекционных заболеваний и подавлении антибиотикорезистентности, а также в обнаружении новых штаммов. Молекулярные зондовые методы (molecular probe techniques), инкорпорированные в формат РОСТ, скорее всего, станут наиболее распространенным подходом для обнаружения инфекционного агента и определения лекарственной чувствительности.

Уже существует ряд разработок диагностических методов с применением секвенирования:

- микрофлюидные биосенсоры с использованием литических бактериофагов и антител пенициллинсвязывающего белка способны выявлять метициллин-резистентный золотистый стафилококк. Тест дает результат в течение 10 минут и может влиять на принятие решений о терапии. Однако данная технология требует дальнейших исследований в области клинического применения и экономической целесообразности;

- технологии, основанные на сверхчувствительной диагностике ПЦР, позволяют быстро обнаруживать гены, вызывающие устойчивость к антибиотикам. Методика была разработана для обнаружения широкого перечня бактерий, включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк, мультирезистентные микобактерии туберкулеза. Тест занимает около 3 часов;

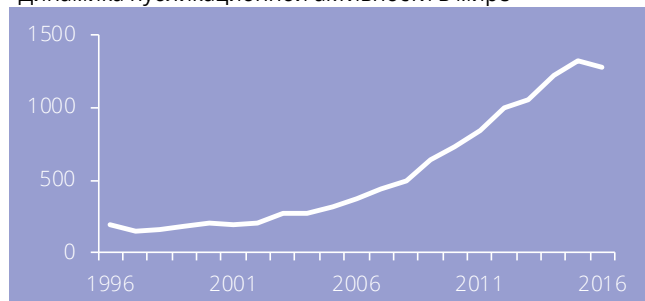
- полногеномное секвенирование в комбинации с биоинформатическими средствами обеспечивает получение данных по детерминантам развития антибиотикорезистентности. Для мультирезистентного туберкулеза несколько генотипических тестов показали чувствительность и специфичность выше 98%;

- молекулярно-генетический метод HRM (high resolution melting curve analysis) эффективно обнаруживает гены устойчивости к рифампицину и пипразинамиду для мультирезистентного туберкулеза;

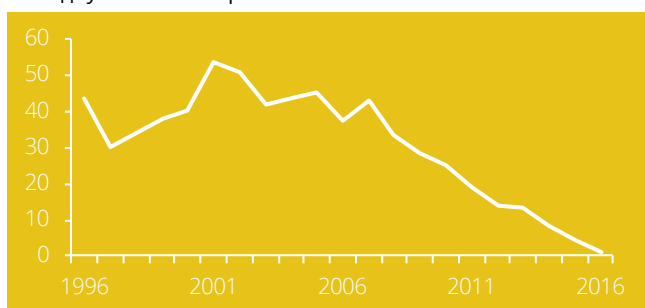
- микроматричный анализ чувствительности генов может использоваться в сочетании со сверхчувствительной диагностикой ПЦР в реальном времени, что позволяет обнаруживать большее количество генов антибиотикорезистентности, однако их применение затрудняется ошибочностью получаемых данных.

Флуоресцентная гибридизация in situ основана на флуоресцентно-меченых ДНК-зондах, которые могут определять специфичные последовательности антибиотикорезистентности. Метод показал 84–97% чувствительности и 91–94% специфичности.

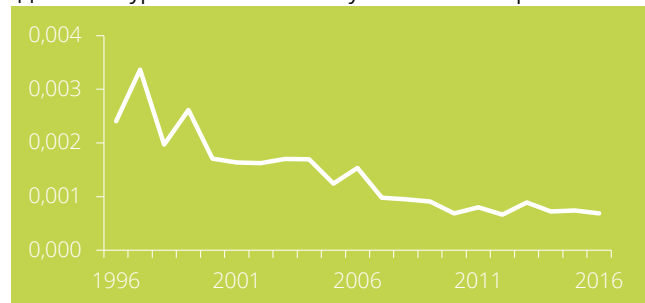
Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



Динамика уровня плотности научной сети в мире



⁴⁷Mezgera A. et al. A General Method for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibility and Species in Bacterial Infections <http://jcm.asm.org/content/53/2/425.full> (Просмотрено: 24.10.2016.)

Микрофлюидные системы («лаборатория на чипе») позволяют получить результаты от 30 минут до 4 часов, используя крайне небольшие объемы реагентов. Микрофлюидные системы улучшают РОСТ-диагностику, однако на данный момент находятся на ранних стадиях разработки.

Масс-спектрометрия направлена на спектральную дифференциацию резистентных и чувствительных изолятов при помощи цельных клеток или первичных экстрактов. Остаются сомнения относительно клинического использования данного подхода и полученных данных по чувствительности и специфичности.

Экспресс-фенотипические методы, используемые для обнаружения резистентной карбапенемазы при помощи индикатора цвета (RAPIDEC CARBANP) продемонстрировали чувствительность и специфичность, сравнимую с применением

молекулярных технологий. Фенотипические тесты для обнаружения мультирезистентного туберкулеза показали чувствительность и специфичность выше 98%. Ручные тест-системы (к примеру, E-test компании AB Biodisk) выявляют чувствительность при помощи изолированной бактерии либо напрямую при помощи клинического препарата.

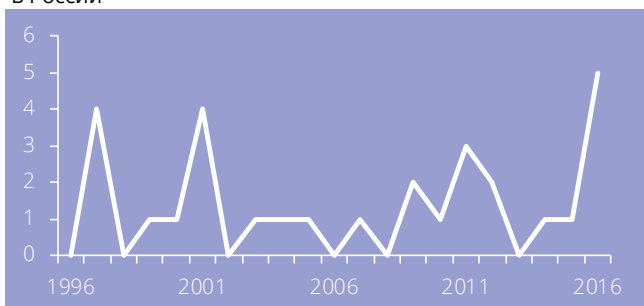
За последние несколько лет были разработаны биосенсорные платформы: начиная от иммунохроматографического анализа на тест-полосках и заканчивая микрофлюидными устройствами. Они способны предоставить результат в течение часа. Клинические испытания на образцах мочи продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность (89–100% и 97–98%, соответственно). Эти тесты эффективны при лечении инфекций мочеполовой системы⁴⁸.

Иммунохроматографический анализ продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность при диагностике метициллин-резистентного золотистого стафилококка (выше 94%).

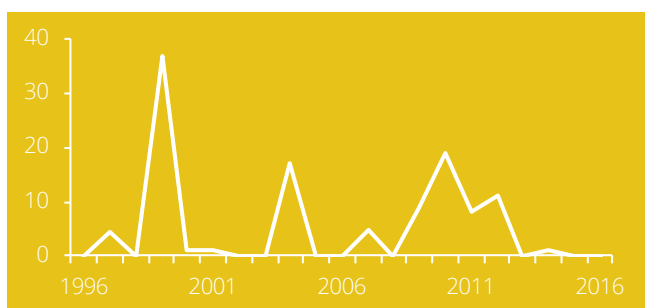
Методы с применением секвенирования, несмотря на обнаружение генов, вызывающих устойчивость, не выявляют фенотипическую устойчивость. Они также полагаются на уже известные механизмы резистентности, поэтому не способны обнаружить новые механизмы развития устойчивости.

Методы сверхчувствительной диагностики ПЦР позволяют быстрее выявлять устойчивость по сравнению с фенотипическими методами. Для клиницистов измерение чувствительности является наиболее подходящей основой для принятия терапевтических решений⁴⁹.

в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 115 12 статей (29 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Научная тема обладает положительной динамикой по публикациям, но отрицательной по среднегодовому уровню цитируемости, а также низким уровнем плотности научной сети. Можно предположить, что данная тематика стремится к мейнстриму в нашей модели научной карты. В России статей по теме немного, тенденции не стабилизировались.

⁴⁸Position Paper on Anti-Microbial Resistance Diagnostics http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2015/07/AMR-Diagnostic-technologies_10-June-2015.pdf (Просмотрено: 03.12.2016)

⁴⁹Mezgera A. et al. A General Method for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibility and Species in Bacterial Infections <http://jcm.asm.org/content/53/2/425.full> (Просмотрено: 24.10.2016).

КАНДИДАТНЫЕ ПРОРЫВЫ

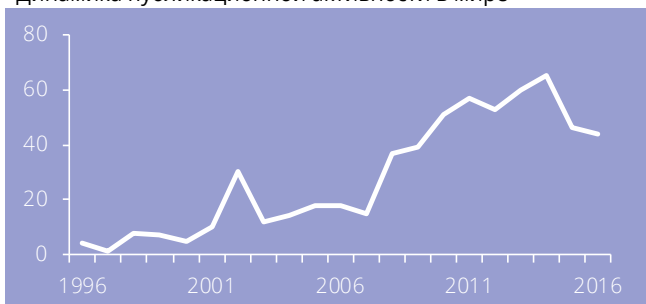
Разработка синтетических антибиотиков

Большинство антибиотиков, применяемых в терапии, – природные вещества или производные природных веществ.

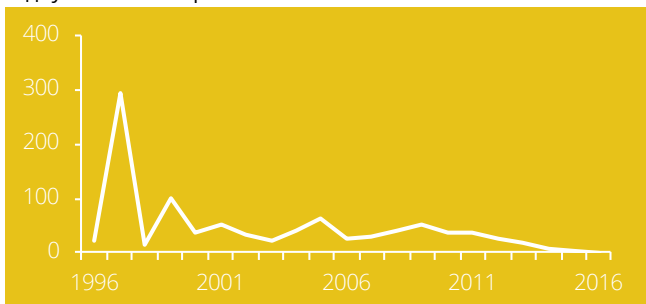
Другой возможный подход – разработка оригинальных синтетических антибиотиков «с нуля». Подобные антибиотики есть, но синтетических антибиотиков, которые были бы лучше созданных природой, пока не существует. Однако успешно реализуются эксперименты по химической модификации антибиотиков, полученных из природных источников.

Так, в 2015 г. открытие теиксобактина исследователями в США было названо прорывом в борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Теиксобактин, который убивает целый ряд болезнетворных микроорганизмов был выделен из микроорганизмов, найденных в почве. Тем не менее, для того, чтобы он был разработан в качестве потенциального лекарственного лечения, несколько версий антибиотика должны быть получены с помощью химического синтеза, с тем, чтобы преодолеть препятствия для разработки лекарства. Работы по достижению этой цели ведутся в лабораториях по всему миру⁵⁰.

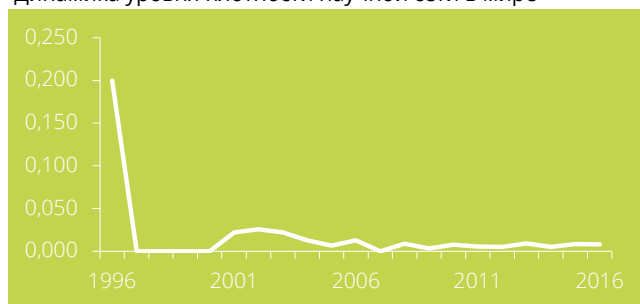
Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



Динамика уровня плотности научной сети в мире



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 594 статей (из них 1 статьи с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Рост количества публикаций по теме слабый, публикаций немного, среднегодовой уровень цитируемости значительно снизился с момента запуска исследований в данном направлении.

⁵⁰Коровски Ю. Учёные нашли потенциальную мишень для нового поколения антибиотиков <http://22century.ru/medicine-and-health/25181> (Просмотрено: 03.11.2016.)

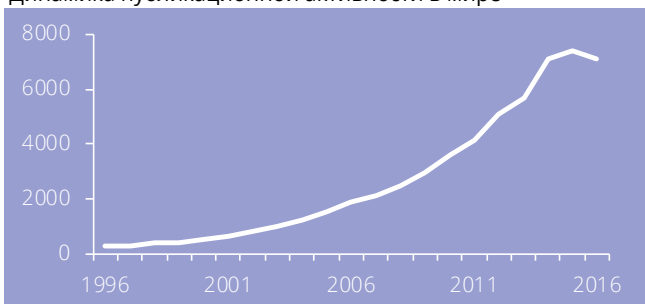
Методы борьбы с образованием биопленок

Биопленки образуются после того, как микроорганизмы прикрепляются к поверхности и формируют колонию. Происходит секреция веществ (экстраклеточных полимеров), которые формируют структурно матрицу, закрепляющуюся на поверхности. Бактерии в биопленках способны «общаться» друг с другом и адаптироваться к особенностям среды быстрее, чем это происходит у одиночной бактерии⁵¹. Блокирование создания биопленки усиливает воздействие антибиотиков на бактерии и предотвращает развитие резистентности⁵². Однако в некоторых случаях антибиотики могут даже провоцировать создание

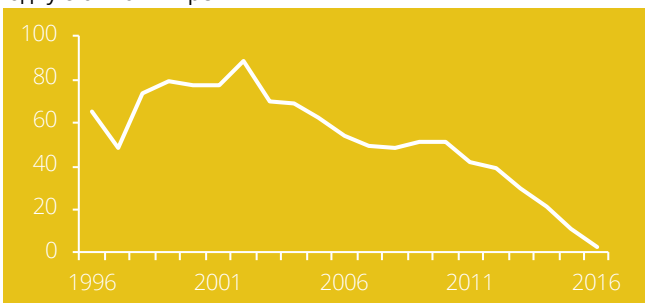
биопленок. Один из способов, позволяющих разрушать пленку, – это предотвращение коммуникации бактерий – «чувства кворума». Ингибиторы «чувства кворума» прерывают сигналы бактерий, не позволяя им объединяться. Среди веществ, обладающих «антибиопленочными» свойствами энзимы, экстракты растений, некоторые виды пищи (например, уксус и прополис)⁵³.

Другой метод борьбы с такими биопленками – бактериофаги. Этот метод может считаться нетоксичным для человека и благоприятным для окружающей среды⁵⁴.

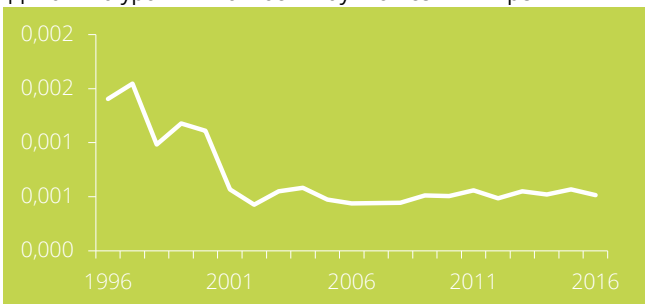
Динамика публикационной активности в мире



Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



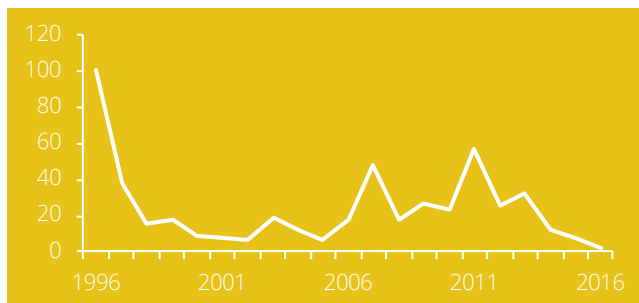
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 56 569 статей (99 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Научная тема обладает положительной динамикой публикационной активности, но отрицательной по среднегодовому уровню цитируемости. Уровень плотности научной сети соответствует магистральному направлению. Для России количество публикаций пока не стабилизировалось.

⁵¹Caiser G. Ways in which Bacteria May Resist Chemical Control Agents http://bio.libretexts.org/Core/Microbiology/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/4%3A_Using_Antibiotics_and_Chemical_Agents_to_Control_Bacteria/4.3%3A_Ways_in_which_Bacteria_May_Resist_Chemical_Control_Agents (Просмотрено: 03.11.2016)

⁵²Fighting Antibiotic Resistance By Breaking Up Biofilms // Asian Scientist Magazine <http://www.asianscientist.com/2016/04/in-the-lab/ntu-biofilm-antibiotics/> (Просмотрено: 18.01.2017)

⁵³54 Science-Backed Ways to Inhibit Biofilms Naturally (With References) // SELFHACKED LLC <https://selfhacked.com/2016/03/01/44-science-backed-ways-to-inhibit-biofilms-naturally-with-references/> (Просмотрено 12.12.2016)

⁵⁴Gutiérrez D., Rodríguez-Rubio L., Martínez B., Rodríguez A., García P. Bacteriophages as Weapons Against Bacterial Biofilms in the Food Industry. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:825. doi:10.3389/fmicb.2016.00825.

К Л Ю Ч Е В Ы Е П Р О Р Ы В Ы

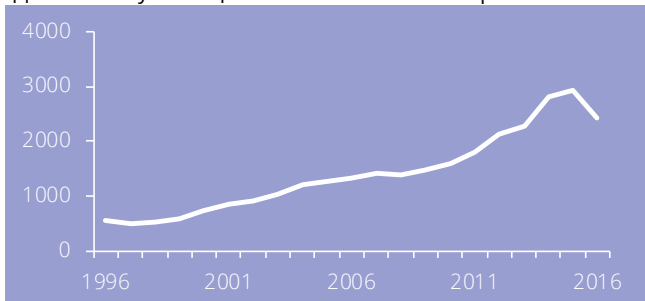
База данных генов трансмиссионной антибиотикоустойчивости

Применение секвенирования нового поколения дает небывалые возможности раскрытия сущности неизвестных и новейших генов антибиотикорезистентности, особенно в плане упрощения технических алгоритмов, типизации и категоризации форм антибиотикорезистентности. Информационные ресурсы по генам антибиотикоустойчивости представляют собой онлайн платформы, которые предоставляют релевантные данные касаясь антибиотикорезистентности и основанных на генах антибиограмм одновременно с онлайн-инструментами биоинформатики для последовательного сравнения, выравнивания последовательностей и аннотации геномов. Наиболее примечательными на сегодняшний день ресурсами являются: Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD), Antibiotic Resistance Genes Online (ARGO), Antibiotic Resistance Genes Database (ARDB), Antimicrobial Peptide Database (APD3), Collection of Anti-Microbial Peptides (CAMP), Database of Antimicrobial Activity and Structure of Peptides (DBAASP), Antibiotic Resistance Gene-ANNOTation (ARG-ANNOT), VacMet и ResFinder. Главные различия между базами заключаются в масштабах покрываемых механизмов устойчивости

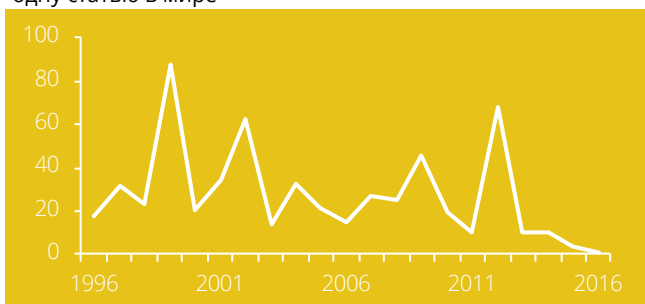
и в отражении новейших данных относительно молекулярных основ антибиотикорезистентности. В отличие от статичной последовательности эукариотического генома, антимикробное давление создает постоянно меняющийся молекулярный ландшафт через мутации, передачу генов резистентности и появление новых генов резистентности из окружающей среды.

Самые крупные базы данных – ARD, ARG-ANNOT. ResFinderCARD – стабильно обновляемая база данных по данным молекулярного секвенирования. Она позволяет прогнозировать генотип резистентности на основе геномных данных, фокусируясь на комплексной биокурации молекулярных последовательностей, включая первичную резистентность, конкретные гены устойчивости и приобретение устойчивости через мутацию противомикробных мишеней и связанных элементов. ARDB предоставляет информацию по всем генам устойчивости, но не обновлялась с 2009г. ARGO имеет данные по устойчивости только к двум классам антибиотиков. VacMet предоставляет данные по биоцидам и генам, устойчивым к металлам. APD3 фокусируется на противомикробных пестицидах⁵⁵.

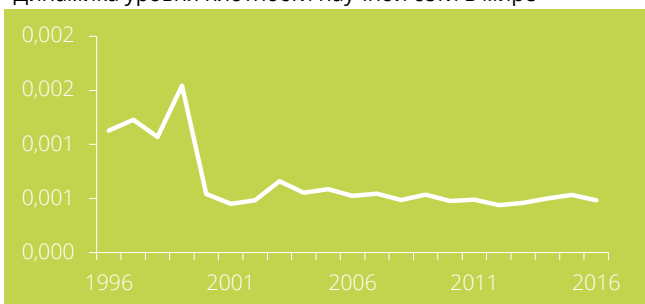
Динамика публикационной активности в мире



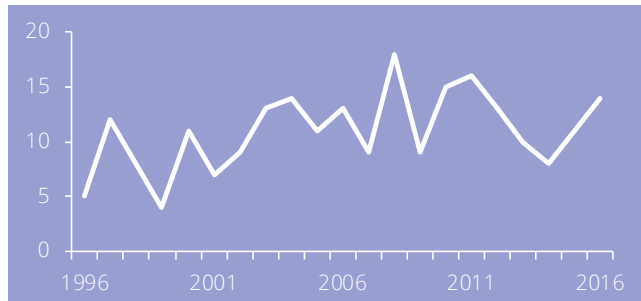
Динамика среднегодового уровня цитируемости в расчете на одну статью в мире



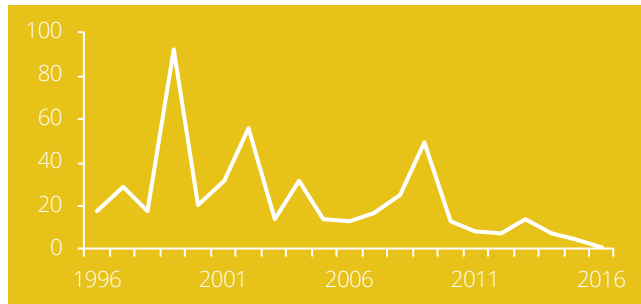
Динамика уровня плотности научной сети в мире



в России



в России



Графики выполнены ЦСР «Северо-Запад» на основе данных 29 717 статей (255 статей с ведущим российским автором), представленных в Scopus. Динамика публикационной активности в последние годы снижается, а среднегодовой уровень цитируемости нестабилен, что означает наличие относительно небольшого количества знаковых статей. Уровень плотности научной сети характерен для магистрального направления. Для России количество публикаций пока не стабилизировалось.

ВЕРОЯТНЫЕ ПРОРЫВЫ

Сорбция бактериальных пептидов на искусственных липидных везикулах

Искусственные липидные везикулы – это пузырьки, липидная оболочка которых напоминает клеточную мембрану. Вероятность повреждения токсином клеточных оболочек существенно снижается в присутствии везикул, которые в этом случае принимают «удар» на себя. Дополнительным преимуществом подхода является то, что липиды, из которых построены везикулы, являются конститутивными компонентами клеточных мембран и, в принципе, не должны провоцировать иммунный ответ (аллергическую реакцию) или способствовать развитию резистентности, поскольку действие направлено не против самих бактерий (как в случае антибиотиков), а ориентировано на выделяемый ими токсин. Везикулы также являются предметом интереса многих исследовательских групп, поскольку их можно использовать для доставки лекарственных веществ или борьбы с инфекциями.

Одно из недавних достижений в этой сфере – создание двухслойных фосфолипидных везикул, содержащих по крайней мере одно фармацевтически активное вещество и имеющих на мембране специфические клеточные маркеры. Преимущество такого подхода заключается в повышении специфичности доставки лекарственных веществ к специфическим клеткам⁵⁶.

Антибиотики широкого спектра действия, не вызывающие появления устойчивости

До недавнего времени решением проблемы возникновения резистентности бактерий к антибиотикам, был поиск новых антибиотиков. В 1997 г. в Японии была обнаружена новая разновидность золотистого стафилококка, устойчивая ко всем известным медицинской науке антибиотикам. Сейчас количество его штаммов, на которые не действует ни одно лекарство, достигает 2% от всех случаев стафилококковой инфекции.

За последнее время принципиально новых антибиотиков найти не удавалось, временные успехи были достигнуты в улучшении старых или нахождении веществ, относящихся к уже открытым классам. Некоторые интересные возможности дает разработка коротких антибиотиков пептидной природы, похожих на белки, но по длине состоящих из малого количества аминокислот, например, микроцинов.

Одно из направлений, в котором может быть найден ответ – выделение дефензинов человека. К сожалению, пока ученые еще не научились выделять естественные антибиотики из кожи и слизистых человека.

⁵⁵Xavier B., et al. Consolidating and exploring antibiotic resistance gene data resources // J Clin Microbiol 54:851–859. doi:10.1128/JCM.02717-15

⁵⁶Синтетические мембранные везикулы, содержащие функционально активные слитые пептиды как системы для введения лекарственных средств, способ из получения, применение для изготовления лекарственных средств против СПИДа // Патенты России <http://ru-patent.info/21/25-29/2125868.html> (Просмотрено: 26.12.2016)

Ольга Владимировна ЕФРЕМЕНКОВА

Заведующая Сектором поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий № 531 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»



Источник: ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе

Какие научные открытия недавно произошли в науке об антибиотиках?

Ожидание научных открытий связано с главной современной проблемой в науке об антибиотиках – резистентностью, т.е. устойчивостью болезнетворных микроорганизмов к антибиотикам. Бактерии становятся невосприимчивыми к современным лекарственным препаратам, причем многие возбудители не поддаются лечению ни одним из антибиотиков – это так называемая множественная лекарственная устойчивость бактерий. Самый надежный и очевидный способ преодоления резистентности бактерий – это изыскание новых антибиотиков. Имеется довольно много статей с описанием новых природных антибиотиков, однако путь от такого открытия до внедрения антибиотика в практику очень долгий. Из 30000 известных природных антибиотиков (по данным Berdy, 2005) в медицинской практике применяют примерно 150, т.е. соотношение 1:200. Следовательно, для создания нового лекарственного препарата нужно разносторонне исследовать примерно 200 соединений.

Какие нестандартные научные теории и концепции имеются в этой области?

Сначала о «стандартных». Антибиотики – это природные соединения, выработанные в процессе эволюции у некоторых организмов в качестве защитных механизмов. Этот процесс продолжается постоянно, как и защитный механизм у видов-конкурентов, например, у патогенных бактерий в клиниках. В начале зарождения науки об антибиотиках, начавшегося с открытия пенициллина в 1928 году, изыскание новых антибиотиков проводили у самых разных организмов. В последующий период установили, что больше всего антибиотиков образуют грибы и бактерии, обитающие в наиболее богатых видами биоценозах, в первую очередь в почве. На современном этапе для поиска новых антибиотиков исследуют виды из неизученных

в этом плане природных биоценозов, а также редкие виды. Перспективными объектами, образующими антибиотики, являются микроорганизмы – симбионты макроорганизмов.

Каково положение дел в области разработки новых классов антибиотиков?

Положительных результатов мало. Изысканием новых антибиотиков занималось 18 крупных западных фирм, но эта работа экономически рискованная и не гарантирует прибыли, и к 2013 году их осталось четыре. Поэтому были приняты государственные программы финансирования таких фирм. Из новых антибиотиков был сделан даптомицин и еще пара модификаций известных антибиотиков, дошедших до клинических испытаний. Сейчас ставят вопрос о новых классах антибиотиков. Но даже в рамках одного класса антибиотические свойства веществ различны, как и устойчивость к ним.

В СССР было 13 крупных заводов, производящих антибиотики путем биосинтеза. Оставшиеся на территории РФ заводы не обеспечивают отечественный рынок антибиотиками в требуемом объеме. Из трех специализированных НИИ остался только наш Институт.

Какие Вы видите прорывные направления и сценарии развития науки об антибиотиках на ближайшие годы?

Я думаю, что за пять лет ничего принципиального не случится. В целом в мире, возможно, сработают британские, американские, австрийские программы, учитывая вложенные в них большие государственные и частные средства. В целом просматриваются следующие направления исследований: 1. Изыскание новых антибиотиков. Природные, синтетические и полусинтетические антибиотики. «Старые-новые антибиотики» – это антибиотики, когда-то забракованные из-за токсичности или по иным причинам. Современные средства доставки и схемы применения позволяют использовать некоторые из них.



ОБЗОР ПОЛИТИК В ОБЛАСТИ БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Институты

Как правило, проблемы борьбы с инфекционными заболеваниями, разработки новых антибиотиков и антибиотикорезистентности (АР), находятся в ведении учреждений, в целом ответственных за здравоохранение. Тем не менее, есть ряд учреждений и инициатив, чьей основной сферой деятельности являются указанные выше вопросы.

Британское общество антимикробной химиотерапии (The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) более 40 лет занимается образованием, исследованиями и инициативными проектами в области антибиотиков. BSAC руководит Действиями по антибиотикам (Antibiotic Action, программа Правительства Великобритании), направленными на гарантирование исследований, открытий и разработки эффективных антибиотиков⁵⁷.

Немецкий центр инфекционных исследований (German Center for Infection Research (DZIF) имеет штат в 500 исследователей и разрабатывает новые подходы для профилактики, диагностирования и лечения инфекционных заболеваний. DZIF – один из шести немецких центров медицинских исследований, созданных Федеральным министерством Образования и науки для борьбы с наиболее распространенными заболеваниями.

В России существует Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) – общественная некоммерческая организация, занимающаяся исследовательской и образовательной деятельностью в области клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. МАКМАХ осуществляет мониторинг за резистентностью к антибиотикам более чем в 30 центрах России (программа RosNet)⁵⁸.

Помимо крупных учреждений отдельных стран существуют и международные инициативы. На межстрановом уровне действует Трансатлантическая рабочая группа по антимикробной устойчивости, которая была создана в 2009 г. для усиления сотрудничества между США и Европейским Союзом в 3-х ключевых областях: (1) правильное терапевтическое использование антибиотиков в медицине и ветеринарии; (2) предотвращение появления устойчивых инфекций; (3) увеличение ассортимента разрабатываемых антимикробных препаратов.

Объединенная программная инициатива в области антимикробной резистентности в рамках Европейского Союза (Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, JPIAMR) координирует национальное финансирование и поддерживает сотрудничество для «заполнения белых пятен» в области знаний об антибиотикорезистентности. Инициатива работает на международном уровне, функционирует как платформа для кооперационных действий⁵⁹.

На глобальном уровне действует партнерство в области устойчивости антибиотиков (Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP). Оно нацелено на содействие странам в борьбе с антибиотикорезистентностью через анализ и разработку соответствующих политик, а также развитие потенциала в этой области. GARP начал свою работу в 2009 г. в Индии, Кении, Южной Африке и Вьетнаме.

Глобальная система мониторинга антимикробной резистентности (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) разработана для поддержки Глобального плана по антимикробной резистентности ВОЗ и должна координироваться в рамках национальных планов действия стран. Цели GLASS: сбор стандартизированной и валидной информации, ее анализ и распространение с тем, чтобы обеспечить информированное принятие решений и стимулировать местные и региональные действия в области АР. Система комбинирует лабораторные, эпидемиологические и клинические данные⁶⁰.

Также ВОЗ совместно с Инициативой в сфере лекарств для «забытых» заболеваний (DNDi) в мае 2016 г. запустила Глобальное партнерство для исследований и разработок антибиотиков (Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP). Миссия GARDP – разработка новых способов лечения антибиотиками, способных бороться с устойчивостью, а также продвижение ответственного использования. GARDP также будет прилагать усилия для внедрения «консервационного аспекта» в процесс исследований и разработок, в то же время гарантируя, что любой продукт, ставший результатом этой инициативы будет доступен всем. Обязательства в связи с инициативой дали министерства Германии, Нидерландов, Великобритании и Южной Африки, а также «Врачи без границ». На работу инициативы будет выделено 2 млн евро в первые два года. Основная проблема, находящаяся в центре внимания инициативы GARDP, – провал мотивационных механизмов

⁵⁷Forum On Sustainable Access To Effective Antibiotics // The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy <http://www.forumonantibiotics.org/sponsors/> (Просмотрено 08.12.2016)

⁵⁸МАКМАХ // Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии <http://www.antibiotic.ru/iacsmac/> (Просмотрено 08.12.2016)

⁵⁹About JPIAMR // JPIAMR <http://www.jpiamr.eu/about/> (Просмотрено 08.12.2016)

⁶⁰Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Manual for Early Implementation // ВОЗ http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400_eng.pdf?ua=1 (Просмотрено 08.12.2016)

для заполнения портфеля разрабатываемых препаратов.

GARDP будет:

- работать с потребностями глобального здравоохранения и конкретными нуждами стран с низким и средним доходом;
 - работать с продуктами, которые промышленность, скорее всего, не захочет разрабатывать из-за предполагаемой низкой доходности или других причин;
 - применять в пилотном режиме альтернативные модели стимулирования, разрывающие связь между затратами на исследования и объемами продаж и ценой антибиотика, что будет способствовать консервации и доступу к новым антибиотикам.
- До конца 2017 г. GARDP разработает свою долгосрочную стратегию и дорожную карту.

Широкое распространение организаций, занимающихся проблемами инфекционных заболеваний на международном уровне говорит о глобальном характере проблем, что обуславливает необходимость стратегического подхода в этой сфере.

Стратегии

В силу актуальности проблем, связанных с распространением антибиотикорезистентности и разработкой новых антибиотиков, в последнее время был запущен целый ряд инициатив как странового, так и международного уровня.

Всемирная организация здравоохранения

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – один из ключевых акторов в этой сфере. В мае 2015 г. на Шестьдесят восьмой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения был одобрен глобальный план действий для решения продолжающейся обостряющейся проблемы устойчивости к антибиотикам и другим противомикробным препаратам. Одной из ключевых целей этого плана является повышение информированности и улучшение понимания АР за счет эффективной коммуникации, образования и обучения⁶¹. Среди прочих, план ставит задачу накопления знаний и фактологической базы за счет исследований и Эпиднадзора.

К особенно важным пробелам в знаниях, которые необходимо устранить, относятся следующие вопросы:

- информация о заболеваемости, распространенности, характерных патогенах и особенностях географического распределения устойчивости к противомикробным препаратам;
- понимание того, каким образом развивается и распространяется устойчивость, как она передается между людьми и животными, а также через пищу, воду и окружающую среду;
- способность оперативно распознать

недавно приобретенную микроорганизмами резистентность и прояснить механизмы этого процесса;

- понимание социальных и поведенческих аспектов и проведение других исследований, включая исследования для поддержки эффективных программ рационального управления противомикробными препаратами в области охраны здоровья людей и животных и в сельском хозяйстве;
- исследования, включая клинические исследования, проводимые с учетом соответствующих национальных и международных схем управления в области лечения и профилактики распространенных бактериальных инфекций, особенно в условиях нехватки ресурсов;
- фундаментальные исследования и исследования, касающиеся практического применения научных знаний, необходимых для разработки новых методов лечения, диагностических средств, вакцин и других средств;
- исследования, направленные на поиск альтернатив использованию противомикробных препаратов не в лечебных целях в сельском хозяйстве и аквакультуре, а для стимуляции роста и защиты посевов;
- экономические исследования, включая разработку моделей для оценки издержек от устойчивости к противомикробным препаратам, а также расходов на осуществление данного плана действий и отдачи от него.

Другая задача плана, имеющая отношение к исследовательскому процессу: подготовить экономическое обоснование планомерных инвестиций с учетом потребностей всех стран; увеличить инвестиции в разработку новых лекарственных средств, диагностических инструментов и вакцин и в реализацию других мер.

В плане отмечается, что необходимо провести оценку экономических последствий бремени устойчивости к противомикробным препаратам для здравоохранения и более широких социально-экономических аспектов и сопоставить ущерб от бездействия с расходами и пользой в связи с действиями. Кроме того, необходимы безотлагательные инвестиции в разработку новых противомикробных препаратов, диагностических средств и вакцин и внедрение новых процессов как для стимулирования инвестиций в исследования и разработку новых антибиотиков, так и для обеспечения того, чтобы новые препараты использовались под контролем систем здравоохранения, что позволит надолго сохранить их эффективность. Необходимо установить связь между расходами на исследования и разработки, с одной стороны, и ценами и объемом продаж, с другой стороны, для содействия обеспечению справедливого доступа к приемлемым по цене новым лекарственным препаратам, диагностическим

⁶¹Всемирная неделя правильного использования антибиотиков, 2016 г. // ВОЗ <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/world-antibiotic-awareness-week-2016/ru/> Просмотрено 08.12.2016

средствам, вакцинам и другим результатам научных исследований и разработок во всех странах⁶².

Помимо работы в рамках плана, с 14 по 20 ноября 2016 г. ВОЗ проводила Всемирную неделю правильного использования антибиотиков, которая призвана привлечь внимание мирового сообщества к глобальной проблеме устойчивости к антибиотикам и довести информацию о передовой практике в этой области до широких слоев населения, работников здравоохранения и лиц, ответственных за выработку политики, для предотвращения дальнейшего распространения этого явления.

Европейский Союз

Большой спектр различных политик и стратегий в отношении антибиотикорезистентности имеет Европейский Союз. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control's (ECDC) проводит День знаний об антибиотиках. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency (EMA) поддерживает развитие новых лекарств, подходов к лечению и ответственное использование существующих антибиотиков, собирает данные о потреблении антибиотиков для разработки соответствующей политики. В январе 2015 г. совместно с ECDC, EMA опубликовало интегрированный анализ потребления антибиотиков и появления резистентности в людях и животных. Это был первый прецедент, когда данные по людям, животным и продуктам питания анализировались совместно⁶³.

Стратегическая исследовательская повестка для Объединенной программной инициативы Европейского Союза (Strategic Research Agenda Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance) имеет 6 приоритетных тем:

- терапия: разработка новых антибиотиков и альтернативы для них – от фундаментальных исследований до рынка;
- диагностика: формирование стратегий для улучшения лечения и профилактики инфекций через разработку новых способов диагностики;
- мониторинг: стандартизация и расширение мониторинговых систем для формирования глобальной системы мониторинга использования антибиотиков и антибиотикорезистентности;
- передача: динамика распространения;
- окружающая среда: роль среды как источника отбора и распространения резистентности;
- вмешательство: разработка и тестирование различных видов вмешательства для предотвращения восприимчивости, передачи и инфицирования резистентными бактериями⁶⁴.

Отдельные действия в рамках инициативы включают: формирование биобанка клинических видов и штаммов, и базы данных, содержащей информацию в отношении текущих исследований в сфере АР. База должна включать ветеринарные и средовые образцы, поскольку это необходимо для исследований динамики передачи.

В рамках работы Инициативы планируется формирование Европейского научного пространства в сфере антибиотикорезистентности.

Существует также План действий против растущей угрозы антибиотикорезистентности (Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance) Европейской Комиссии. План основан на научных рекомендациях по поводу АР, высказанных органами оценки риска ЕС, например Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний, Европейской службой пищевой безопасности, Европейским медицинским агентством, Научным комитетом по возникающим и новым угрозам здоровью. План предусматривает следующие действия, связанные с научными исследованиями в области АР:

- быстрый запуск, совместно с Европейской федерацией фармацевтической промышленности, программы исследований новых антибиотиков, нацеленной на улучшение эффективности исследований и разработку новых антибиотиков через беспрецедентное открытое распространение знаний;
- формирование общего рамочного соглашения с промышленностью, определение целей, обязательств, приоритетов, принципов и способов действий для частно-государственного партнерства в долгосрочной перспективе;
- мобилизацию соответствующих ресурсов, в частности в рамках седьмой рамочной программы и программы исследований и инноваций «Горизонт 2020», для того, чтобы поддержать работу по исследованиям и разработкам, на основе критериев и методов, адаптированных к специфическим нуждам и вызовам в области антибиотиков;
- использование гибкости в сегодняшнем фармацевтическом законодательстве для быстрого получения разрешений для новых антибиотиков и работу со стейкхолдерами и властями стран-членов по созданию адекватных рыночных и ценовых условий для новых антибиотиков;
- гарантирование условий и внедрение процедур для выхода на рынок новых антибиотиков;
- усиление и координация исследовательских усилий, в частности, продвижение дальнейших исследований по лучшему пониманию АР и взаимодействий патогенного организма и носителя;
- продвижение дальнейших исследований по разработке диагностических инструментов, вакцин и других профилактических мер;

⁶²Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам // ВОЗ <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/WEB-1312-OMS-AMR-GlobalActionPlan-RU-20161116.pdf?ua=1> (Просмотрено 08.12.2016)

⁶³Antimicrobial resistance // EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp&mid=WC0b01ac0580a7815d (Просмотрено 08.12.2016)

⁶⁴Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance http://www.jpamr.eu/download/JPIAMR%20SRA1_.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

- поддержку запуска Объединенной программной инициативы, нацеленной на координацию национальной исследовательской деятельности в отношении АР;
- анализ причин высокого уровня использования антибиотиков в странах с высокой частотой появления АР;
- содействие глобальному картированию АР⁶⁵.

План действий против растущей угрозы антибиотикорезистентности – объект исследования, поддерживаемого в рамках седьмой рамочной программы и Инициативы инновационной медицины.

Европейский Союз стремится объединить свои усилия с другими странами. В рамках взаимодействия с США на основе инициативы TAFTAR ЕС выделяет в качестве одной из ключевых для себя областей стратегии для улучшения процесса разработки новых антибиотиков. В этой связи действия организации включают:

- коммуникацию по вопросам разработки набора экономических стимулов, эффективно стимулировать разработку антибактериальной терапии;
- оценку возможности реализации различных вариантов совместных стимулирующих механизмов;
- усиление международных исследований и разработки продуктов для борьбы с вызовами АР через усиление коммуникаций между партнерами TATFAR;
- обсуждение на уровне регуляторных агентств общих вопросов в отношении науки и разработки и регулирования антибиотиков, включая организацию клинических испытаний;
- продолжение регулярных встреч между Администрацией по продуктам и лекарствам и Европейским медицинским агентством для обсуждения общих вопросов в области регулирования и разработки антибиотиков;
- обмен информацией о возможностях разработки альтернативных подходов к управлению бактериальными инфекциями, такими как терапия бактериофагами, вакцины против больничных инфекций, и т.д.⁶⁶.

США

В США Национальный план борьбы с резистентными бактериями принят в 2015 г. и акцентируется на необходимости снижения скорости распространения антибиотико-резистентности через ответственное управление на всех уровнях⁶⁷. Кроме того, американский Центр динамики, экономики и политики заболеваний (Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (CDDEP) ведет сбор данных со всего мира об устойчивости антибиотиков и

⁶⁵Communication from the Commission to the European Parliament and the Council Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

⁶⁶Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) // Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/phase3.html> (Просмотрено 08.12.2016)

⁶⁷National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria // The White House https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

⁶⁸Antimicrobial Use and Resistance in Australia (AURA) project // ACSQHC <https://www.safetyandquality.gov.au/antimicrobial-use-and-resistance-in-australia/> (Просмотрено 08.12.2016)

исследований в этой области, создавая «Карту устойчивости» (ResistanceMap) и производя мониторинг прогресса глобального ответственного управления антибиотиками.

Австралия

Австралийская комиссия по качеству и безопасности здравоохранения ведет программы ответственного управления антибиотиками, направленные на снижение неправильного использования антибиотиков, улучшение состояния пациентов и уменьшение негативных последствий использования антибиотиков (включая устойчивость, токсичность и лишние затраты). Наряду с профилактикой и контролем инфекций, гигиеной рук и мониторингом, ответственное управление антибиотиками является основной стратегией для местных и национальных программ⁶⁸.

Большая семерка (G7)

Еще одна крупная инициатива была реализована в рамках G7. Министры здравоохранения Большой семерки подписали в 2015 г. Берлинскую декларацию антибиотикорезистентности. Декларация имеет своей целью объединение национальных ресурсов для того, чтобы поделиться лучшими практиками и стимулировать благоразумное использование антибиотиков среди всех стейкхолдеров. Декларация делает акцент на том, что борьба с антибиотикорезистентностью требует трехчастного подхода: (1) улучшение контроля и профилактики инфекций; (2) консервация эффективности существующих и будущих антибиотиков; (3) разработка новых антибиотиков, вакцин, альтернативных методов лечения и приборов для быстрого диагностирования. Также декларацией предусматриваются следующие действия в части поддержки исследований:

- гарантия производства высококачественных антибиотиков для медицины и ветеринарии, включая гармонизацию стандартов качества там, где это необходимо;
- поддержка формирования и расширения национальных и региональных мониторинговых систем в области антибиотикорезистентности и потребления антибиотиков;
- формирование глобальных сетей исследователей, академических экспертов, промышленности, организаций здравоохранения и ветеринарии, регуляторных агентств, международных организаций, чтобы создать возможности для обмена информацией по текущим исследовательским проектам, получить доступ к экспертизе для профинансированных проектов, сохранять накопленные знания;

- стимулирование большего взаимодействия и синергии между исследовательскими инициативами; исследование выполнимости и потребности в формировании глобального партнерства по разработке антибиотиков;

- изучение инновационных экономических стимулов для содействия исследованиям и разработкам антибиотиков, видов терапии и диагностики, включая различные инструменты, такие как всемирный фонд исследований антибиотиков или механизмы компенсации затрат на выход на рынок;

- тесное сотрудничество с министерствами, ответственными за науку для того, чтобы достигать целей в отношении исследований⁶⁹.

В России есть различные направления политик, связанные с борьбой с инфекционными заболеваниями. Однако выделенной политики в этой области нет. Поддержка разработки новых антибиотиков и вакцин ведется в рамках Федеральной целевой программы «Фарма 2020». Цель программы: создание инновационной российской фармацевтической и медицинской промышленности мирового уровня. Представители Минпромторга отмечают, что антибиотики – один из двух приоритетов⁷⁰.

Как можно видеть, инициативы в сфере борьбы с инфекционными заболеваниями выходят на глобальный уровень. Страны и организации идут на то, чтобы создавать специальные учреждения и вырабатывать отдельные стратегии в сфере борьбы с инфекционными заболеваниями и, более конкретно, устойчивостью бактерий к антибиотикам, что демонстрирует готовность к выделению дополнительных ресурсов на эту сферу.

⁶⁹G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA http://www.g8.utoronto.ca/healthmins/G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

⁷⁰В рамках программы ФАРМА-2020 более 50 проектов реализуется в области биотехнологий // Новости GMP <http://gmpnews.ru/2016/11/v-ramkax-programmy-farma-2020-bolee-50-proektov-realizuetsya-v-oblasti-biotexnologij/> (Просмотрено 08.12.2016)

ИСТОЧНИКИ

1. Андреев К. Эволюция наперегонки, или почему антибиотики перестают работать <http://biomolecula.ru/content/1478> (Просмотрено: 03.12.2016)
2. Антибиотики: жизнь продолжается // СПИД. Центр <https://spid.center/articles/465> (Просмотрено: 23.12.2016)
3. Аспирант НГУ разработал новый метод генерации биспецифичных терапевтических антител (2016) // Новосибирский государственный университет http://nsu.ru/bispecificnie_antitela (Просмотрено: 23.12.2016)
4. Бондарев А. 25-летняя студентка из Австралии придумала альтернативу антибиотикам <http://econet.ru/articles/136258-25-letnyaya-studentka-iz-avstralii-prividumala-alternativu-antibiotikam> (Просмотрено: 03.12.2016)
5. В рамках программы ФАРМА-2020 более 50 проектов реализуется в области биотехнологий // Новости GMP <http://gmpnews.ru/2016/11/v-ramkax-programmy-farma-2020-bole-50-proektov-realizuetsya-v-oblasti-biotekhnologii/> (Просмотрено 08.12.2016)
6. Всемирная неделя правильного использования антибиотиков, 2016 г. // ВОЗ <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/events/world-antibiotic-awareness-week-2016/ru/> (Просмотрено 08.12.2016)
7. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам // ВОЗ [http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/WEB-1312-OMS-AMR-GlobalActionPlan-RU-2016\)1116.pdf?ua=1](http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/WEB-1312-OMS-AMR-GlobalActionPlan-RU-2016)1116.pdf?ua=1) (Просмотрено 08.12.2016)
8. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гудова Н.В. (2016) Отечественная вирусомальная вакцина. Оценка эффективности и безопасности // Медицинский совет, № 4, 2015 <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=69576> (Просмотрено: 23.12.2016)
9. Елизарьев П.В. Моноклональные антитела в медицине <http://www.genebiology.ru/news/smi/st-1-mn.pdf> (Просмотрено: 24.11.2016)
10. Еникеев А. Адские гонимые: Как человека жестоко убивают обитающие в организме пузырьки <https://lenta.ru/articles/2016/07/22/viruses/> (Просмотрено: 26.12.2016)
11. Ефременкова О. Антибиотики. Жизнь продолжается // Наука и жизнь <http://www.nkj.ru/archive/articles/6651/> (Просмотрено 23.20.2016)
12. Калинин В. Рибопереключатели — новая мишень для антибиотиков http://elementy.ru/novosti_nauki/432638/Ribopereklyuchateli_novaya_mishen_dlya_antibiotikov (Просмотрено: 01.11.2016)
13. Коатс А.Р.М., Ху Ю. Альтернативный подход к разработке антибиотиков http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N06/antibiot_68.php?part_code=124&art_code=6493 (Просмотрено: 13.01.2017)
14. Коровски Ю. Учёные нашли потенциальную мишень для нового поколения антибиотиков <http://22century.ru/medicine-and-health/25181> (Просмотрено: 03.11.2016)
15. Корягин В. РАН победит вирусы https://www.gazeta.ru/science/2015/02/04_a_6398845.shtml (Просмотрено: 24.11.2016)
16. Лишук О. Ученые выяснили свойства мишени для новых антибиотиков <https://nplus1.ru/news/2016/04/19/MraY> (Просмотрено: 23.11.2016)
17. МАКМАХ // Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии <http://www.antibiotic.ru/iacmac/> (Просмотрено 08.12.2016)
18. Мищенко Е. Конец прекрасной эпохи https://www.gazeta.ru/science/2016/07/21_a_9702995.shtml (Просмотрено: 07.12.2016)
19. Новый «троянский конь» для борьбы с бактериальными заболеваниями // Теории и практики. <http://science.theoryandpractice.ru/posts/749> (Просмотрено: 27.12.2016)
20. Пичугина Т. Против фага нет приема <https://rg.ru/2016/11/15/uchenye-popytaiutsia-najti-zamenu-antibiotikam.html> (Просмотрено: 19.12.2016)
21. Поиск новых антибиотиков [Интервью с К. Севериновым] // ИД «ПостНаука» <https://postnauka.ru/video/63074> (Просмотрено: 07.12.2016)
22. Прививка от гриппа (2016) // Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи <http://www.yaprivot.ru/o-vaccinah/vaccines/privivka-ot-grippa/> (Просмотрено: 23.12.2016)
23. Синтетические мембранные везикулы, содержащие функционально активные слитые пептиды как системы для введения лекарственных средств, способ из получения, применение для изготовления лекарственных средств против СПИДа // Патенты России <http://ru-patent.info/21/25-29/2125868.html> (Просмотрено: 26.12.2016)
24. Тевяшова А. Н., Олсуфьева Е. Н., Преображенская М. Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов // Успехи химии, 84:1 (2015), 61–97
25. Тиганова И. Г., Ильина Т. С., Романова Ю. М. Двухкомпонентные системы регуляции бактерий мишени для поиска новых антибактериальных препаратов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2014. №3. <http://cyberleninka.ru/article/n/dvuhkomponentnye-sistemy-regulyatsii-bakteriy-misheni-dlya-poiska-novyh-antibakterialnyh-preparatov> (Просмотрено: 13.01.2017)
26. Ученые нашли новый метод для борьбы с вирусом Зика // Поликарп <http://polikarp.ru/hi-tech/122152-uchenye-nashli-novyy-metod-dlya-borby-s-virusom-zika.html> (Просмотрено: 23.12.2016)
27. Чаплевски Л. и др. Альтернативы антибиотикам. пер. Д. Ряскиной <http://medach.pro/clinical/pharm/ab-alternatives/> (Просмотрено: 24.11.2016)
28. Чиверс Т. Новое средство борьбы с устойчивостью к антибиотикам

<http://fastsalttimes.com/sections/solution/592.html>
(Просмотрено: 03.12.2016)

29. Чугунов А. Рациональный дизайн новых лекарственных средств <http://www.abercade.ru/research/analysis/1940.html> (Просмотрено 12.10.2016)

30. €85 million European programme targets novel antibiotics (2014) // Uppsala Universitet <http://www.uu.se/en/media/news/article/?id=3203&typ=artikel>
(Просмотрено: 27.10.2016)

31. 54 Science-Backed Ways to Inhibit Biofilms Naturally (With References) // SELFHACKED LLC <https://selfhacked.com/2016/03/01/44-science-backed-ways-to-inhibit-biofilms-naturally-with-references/> (Просмотрено 12.12.2016)

32. Abdoulaye D.S. et al. Prospects for an HIV vaccine <http://www.apin.harvard.edu/Chapter20.pdf>
(Просмотрено: 24.10.2016).

33. Abhinay S., et al. Nano-technology for targeted drug delivery to combat antibiotic resistance // Expert Opinion on Drug Delivery Volume 9, 2012 - Issue 11. Pages 1325–1332

34. About JPIAMR // JPIAMR <http://www.jpiaamr.eu/about/> (Просмотрено 08.12.2016)

35. Abramzon N. Biofilm Destruction by RF High-Pressure Cold Plasma Jet // IEEE Transactions on Plasma Science 34(4):1304 - 1309 DOI: 10.1109/TPS.2006.877515

36. Alam K., Geyer R. Inhibitors that reduce the acquisition of antibiotic resistance <http://atlasofscience.org/inhibitors-that-reduce-the-acquisition-of-antibiotic-resistance/> (Просмотрено: 01.11.2016)

37. Antimicrobial resistance // EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp&mid=WC0b01ac0580a7815d (Просмотрено 08.12.2016)

38. Antimicrobial Stewardship Initiative // ACSQHC <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/healthcare-associated-infection/antimicrobial-stewardship/> (Просмотрено 08.12.2016)

39. Borel B. (2015) ICHIP: the future of antibiotic discovery <http://www.popsci.com/ichip-new-way-find-antibiotics-and-other-key-drugs> (Просмотрено: 14.12.2016)

40. Caizer G. Ways in which Bacteria May Resist Chemical Control Agents http://bio.libretexts.org/Core/Microbiology/Unit_2%3A_Bacterial_Genetics_and_the_Chemical_Control_of_Bacteria/4%3A_Using_Antibiotics_and_Chemical_Agents_to_Control_Bacteria/4.3%3A_Ways_in_which_Bacteria_May_Resist_Chemical_Control_Agents (Просмотрено: 03.11.2016)

41. Cheap blood test can discriminate between bacterial, viral infections, study finds // Stanford University Medical Center <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/07/160706172025.htm> (Просмотрено: 27.10.2016)

42. Chellat M. F., Raguž L., Riedl R. Targeting Antibiotic Resistance 2016, 55, 6600. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201506818/full>
(Просмотрено: 01.11.2016)

43. Chroboczek J., Szurgot I., Szolajska E. Virus-like particles as vaccine http://www.actabp.pl/pdf/3_2014/531.pdf (Просмотрено: 24.10.2016)

44. Communication from the Commission to the

European Parliament and the Council Action plan against the rising threats from Antimicrobial

45. Contera S., Trigueros S. A Novel Approach to Antibiotic Resistance <http://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/downloads/briefings/nano-antibiotics-briefing.pdf>
(Просмотрено: 01.11.2016)

46. Czaplewski L., et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. The Lancet Infectious Diseases, 16(2), 239-251. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1

47. Darcey C. Isolation and Characterization of Natural, Antibiotic-Producing Bacteria in Pure- and Co-Culture // Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR) <http://ncurproceedings.org/ojs/index.php/NCUR2016/article/viewFile/1684/887> (Просмотрено: 18.01.2017)

48. Debing Y., Neyts J., Delang L. The future of antivirals: broad-spectrum inhibitors Current Opinion in Infectious Diseases: December 2015. Volume 28. Issue 6. Pp. 596–602

49. Digiandomenico A. Sellman B. Antibacterial monoclonal antibodies: The next generation // Current Opinion in Microbiology 27:78-85 August 2015

50. Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE, Weiner DB. Clinical Applications of DNA Vaccines: Current Progress. Plotkin S, ed. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(3):296-302. doi:10.1093/cid/cir334.

51. Fighting Antibiotic Resistance By Breaking Up Biofilms // Asian Scientist Magazine at: <http://www.asianscientist.com/2016/04/in-the-lab/ntu-biofilm-antibiotics/> (Просмотрено: 18.01.2017)

52. Fischetti V.A. Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens // International Journal of Medical Microbiology 300 (2010) 357–362 <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.727.4767&rep=rep1&type=pdf> (Просмотрено: 23.12.2016)

53. Forum On Sustainable Access To Effective Antibiotics // The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy <http://www.forumonantibiotics.org/sponsors/> (Просмотрено 08.12.2016)

54. G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA http://www.g8.utoronto.ca/healthmins/G7_Health_Ministers_Declaration_AMR_and_EBOLA.pdf
(Просмотрено 08.12.2016)

55. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Manual for Early Implementation // BO3 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188783/1/9789241549400_eng.pdf?ua=1
(Просмотрено 08.12.2016)

56. Gutiérrez D., Rodríguez-Rubio L., Martínez B., Rodríguez A., García P. Bacteriophages as Weapons Against Bacterial Biofilms in the Food Industry. Frontiers in Microbiology. 2016);7:825. doi:10.3389/fmicb.2016.00825.

57. Halford B. Fully synthetic method can create thousands of antibiotic candidates <https://cen.acs.org/articles/94/i21/Fully-synthetic-method-create-thousands.html> (Просмотрено: 23.12.2016)

58. Heras B, Scanlon MJ, Martin JL. Targeting virulence not viability in the search for future antibacterials. British Journal of Clinical Pharmacology.

2015;79(2):208-215. doi:10.1111/bcp.12356. (Просмотрено: 03.11.2016)

59. Inokoshi J. Inhibition of bacterial undecaprenyl pyrophosphate synthase by small fungal molecules // *The Journal of Antibiotics* (2016) 69, 798–805;

60. Irving M. New antimicrobial material joins fight against antibiotic-resistant bacteria <http://newatlas.com/antimicrobial-material-superbugs/43718/> (Просмотрено: 27.10.2016)

61. Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance http://www.jpiamr.eu/download/JPIAMR%20SRA1_.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

62. Knapton S. First new antibiotic in 30 years discovered in major breakthrough <http://www.telegraph.co.uk/science/2016/03/14/first-new-antibiotic-in-30-years-discovered-in-major-breakthrough/> (Просмотрено: 24.11.2016)

63. Kumar TsS., Madhumathi K. Antibiotic delivery by nanobioceramics.// *Ther Deliv.* 2016) Aug;7(8):573-88. doi: 10.4155/tde-2016-0025.

64. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery http://www.nature.com/nrd/journal/v12/n5/fig_tab/nrd3975_F1.html (Просмотрено: 24.11.2016).

65. Lutz D. Is 'antivirulence' the answer to failing antibiotics? <http://www.futurity.org/bacteria-antibiotics-virulence-1092532-2/> (Просмотрено: 14.12.2016)

66. McKenna M. As Antibiotics Fail, We Need More Vaccines <http://phenomena.nationalgeographic.com/2016/02/10/amr-review-vax/> (Просмотрено: 27.10.2016)

67. Mezger A. et al. A General Method for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibility and Species in Bacterial Infections <http://jcm.asm.org/content/53/2/425.full> (Просмотрено: 24.10.2016)

68. Moloney M. Natural Products as a Source for Novel Antibiotics // *Trends in Pharmacological Sciences* Volume 37, Issue 8, p689–701, August 2016) DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.001>

69. Moskvitch K. How to Solve the Problem of Antibiotic Resistance <https://www.scientificamerican.com/article/how-to-solve-the-problem-of-antibiotic-resistance/> (Просмотрено: 07.12.2016)

70. Mühlen S., Dersch P. Anti-virulence Strategies to Target Bacterial Infections. // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016);398:147-183. doi: 10.1007/82_2015_490.

71. New - and old - antibiotic alternatives that could save lives // CBC/Radio-Canada <http://www.cbc.ca/natureofthings/features/new-antibiotic-alternatives-that-could-save-lives> (Просмотрено: 03.12.2016)

72. Nwokoro E. et al. An assessment of the future impact of alternative technologies on antibiotics markets // *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*2016)9:34 DOI: 10.1186/s40545-016-0085-3 (Просмотрено: 23.12.2016).

73. O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, May 2016. // *The Review on Antimicrobial Resistance.* http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

74. Pearson C. S. et al. Combined Bioinformatic and Rational Design Approach to Develop Antimicrobial Peptides against *Mycobacterium tuberculosis* doi: 10.1128/AAC.00940-15

75. Plüddemann A., et al. Position Paper on Anti-Microbial Resistance Diagnostics <http://jcm.asm.org/content/53/2/425.full> (Просмотрено: 23.12.2016)

76. Porto W/, Silva O. Franco O. Prediction and Rational Design of Antimicrobial Peptides Prediction and Rational Design of Antimicrobial Peptides, Protein Structure, Dr. Eshel Faraggi (Ed.), ISBN: 978-953-51-0555-8, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/protein-structure/prediction-and-rational-design-of-antimicrobial-peptides> (Просмотрено 12.10.2016)

77. Position Paper on Anti-Microbial Resistance Diagnostics http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2015/07/AMR-Diagnostic-technologies_10-June-2015.pdf (Просмотрено: 03.12.2016)

78. Renwick J. et al. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development The need for a One Health – One Europe – One World Framework // *World Health organization* 2016) [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016\).pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016).pdf) (Просмотрено 10.10.2016)

79. Researchers describe strategy to develop first broad-spectrum antiviral drug (2016) // Mount Sinai Health System <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/05/160519082627.htm> (Просмотрено: 24.11.2016)

80. Researchers identify novel therapeutic monoclonal antibodies from Zika-infected patients (2016) // *News-Medical.net* [http://www.news-medical.net/news/2016\)0714/Researchers-identify-novel-therapeutic-monoclonal-antibodies-from-Zika-infected-patients.aspx](http://www.news-medical.net/news/2016)0714/Researchers-identify-novel-therapeutic-monoclonal-antibodies-from-Zika-infected-patients.aspx) (Просмотрено: 23.12.2016)

81. Resistance http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf (Просмотрено 08.12.2016)

82. Rockoff J. Sanofi Partnership Passes First Test With Delivery of Antibiotic Compounds <http://www.wsj.com/articles/sanofi-receives-antibiotic-compounds-from-partnership-1480431064> (Просмотрено: 24.11.2016)

83. Roldão A. et al. Virus-like particles in vaccine development. *Expert Rev Vaccines.* 2010 Oct;9(10):1149-76. doi: 10.1586/erv.10.115.

84. Saade F., Petrovsky N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. *Expert Review of Vaccines.* 2012;11(2):189-209. doi:10.1586/erv.11.188.

85. Sagan A. (2016) Growing resistance to antibiotics fuels market for alternative solutions <http://www.ctvnews.ca/health/growing-resistance-to-antibiotics-fuels-market-for-alternative-solutions-1.2873124> (Просмотрено: 03.12.2016)

86. Shah S. As Pharmaceutical Use Soars, Drugs Taint Water and Wildlife // http://e360.yale.edu/features/as_pharmaceutical_use_soars_drugs_taint_water_and_wildlife Yale School of Forestry & Environmental Studies (Просмотрено 11.10.2016)

87. Shen Y. et al. A bacteriophage endolysin that eliminates intracellular streptococci // *eLife* DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.13152>

88. Speder B. Bacteriophages, an Alternative to Antibiotics: Challenges and Possible Solutions for Bringing Them to Market <http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/nonantibody-therapeutics/>

bacteriophages-an-alternative-to-antibiotics-challenges-and-possible-solutions-for-bringing-them-to-market/ (Просмотрено: 23.12.2016)

89. Stachelhaus T. et al. Rational design of peptide antibiotics by targeted replacement of bacterial and fungal domains // *Science* 07 Jul 1995: Vol. 269, Issue 5220, pp. 69-72 DOI: 10.1126/science.7604280

90. State of the World's Antibiotics, 2015 // Center for Disease Dynamics, Economics & Policy https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf (Просмотрено 10.10.2016)

91. Sun L. Scientists find new antibiotic in the human nose https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2016/07/27/scientists-find-new-antibiotic-in-the-human-nose/?utm_term=.256c71f10151 (Просмотрено: 24.11.2016)

92. Sylver L. Appropriate Targets for Antibacterial Drugs <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/early/2016/09/06/cshperspect.a030239.abstract> (Просмотрено: 03.12.2016)

93. The PEW Charitable Trust. A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/ascientificroadmapforantibioticdiscovery.pdf> (Просмотрено: 23.10.2016)

94. Timpug T. The CRISPR Cas9 System: A War Against Antibiotic Resistance <http://agscientific.com/blog/index.php/2016/03/09/crispr-cas9/> (Просмотрено: 15.12.2016).

95. Tiwari R. et al. Enzybiotics: New weapon in the army of antimicrobials: A review. // *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, 9: 144-163.

96. Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) // Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/phase3.html> (Просмотрено 08.12.2016)

97. University of Saskatchewan. «New tools developed to combat antibiotic resistance.» ScienceDaily. ScienceDaily, 17 March 2016. <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160317152946.htm> (Просмотрено: 24.10.2016)

98. Ura T., Okuda K., Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*. 2014;2(3):624-641. doi:10.3390/vaccines2030624 (Просмотрено: 23.11.2016).

99. Using frog foam to deliver antibiotics // ScienceDaily <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160323082208.htm> (Просмотрено: 27.10.2016)

100. Vaccines and alternative approaches: reducing our dependence on antimicrobials (2016) // Government of the United Kingdom <https://www.gov.uk/government/world-location-news/vaccines-and-alternative-approaches-reducing-our-dependence-on-antimicrobials> (Просмотрено: 27.10.2016)

101. Vigant F., Santos N., Lee B. Broad-spectrum antivirals against viral fusion <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v13/n7/full/nrmicro3475.html> (Просмотрено: 24.10.2016)

102. Visualising Targets for Novel Antibiotics // Department of Biochemistry University of Oxford <http://www.bioch.ox.ac.uk/aspsite/index.asp?pageid=1334> (Просмотрено: 24.10.2016)

103. Worthington R., Blackledge M., Melander C.

Small-molecule inhibition of bacterial two-component systems to combat antibiotic resistance and virulence *Future Med Chem.* 2013 Jul;5(11):1265-84. doi: 10.4155/fmc.13.58.

104. Xavier B.B. et al. Consolidating and Exploring Antibiotic Resistance Gene Data Resources. *J. Clin. Microbiol.* April 2016) vol. 54 no. 4 851–859

105. Zhu J-D, Meng W, Wang X-J, Wang H-CR. Broad-spectrum antiviral agents. *Frontiers in Microbiology.*: <http://www.genebiology.ru/news/smi/st-1-mn.pdf> (Просмотрено: 24.10.2016)

П Р И Л О Ж Е Н И Е 1

Описание экспертных семинаров

Мероприятия были проведены 27 сентября и 6 октября 2016 г. на площадке Российского научного фонда.

Цель экспертного семинара – сформировать общее видение тенденций, вызовов и перспектив развития науки о борьбе с инфекционными заболеваниями с целью дальнейшей реализации форсайт-исследования и подготовки форсайт-сессии.

Формат мероприятия: дискуссия в формате круглого стола по следующим вопросам:

1. На какие глобальные вызовы общества отвечает наука о борьбе с инфекционными заболеваниями, российские особенности организации научных исследований;

2. Какие мегатренды формируются в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями, ключевые события и знаковые открытия;

3. Лидирующие научные школы в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями;

4. Флагманские научные проекты и программы в науке о борьбе с инфекционными заболеваниями, представляющие особый интерес.

Перечень участников экспертных семинаров

1. Егоров Алексей Михайлович, главный научный сотрудник Кафедры химической энзимологии Химического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова

2. Ефременкова Ольга Владимировна, заведующая сектором, № 531 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

3. Лукашев Александр Николаевич, заведующий лабораторией № 526 ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова»

4. Минаева Людмила Павловна, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома, № 529 ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

5. Нифантьев Николай Эдуардович, заведующий лабораторией, ИОХ РАН

6. Остерман Илья Андреевич, научный сотрудник Химического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова

7. Остроумова Ольга Сергеевна, старший научный сотрудник, ИНЦ РАН

8. Скира Василий Николаевич, начальник отдела координации деятельности учреждений в сфере животноводства Федерального агентства научных организаций

9. Шевелева Светлана Анатольевна, заведующая лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома, № 529 ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

П Р И Л О Ж Е Н И Е 2

Описание экспертной сессии

Сессия была проведена 21 октября 2016 г. на площадке Федерального агентства научных организаций. К участию в сессии были приглашены грантополучатели и эксперты Российского научного фонда, руководители подведомственных организаций Федерального агентства научных организаций, сотрудники ведущих российских университетов, входящих в «Проект 5-100», представители научных сообществ Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Томска, Новосибирска.

Участники были разделены на группы по трем научным областям:

- нутрициология (науки о питании);
- наука о борьбе с инфекционными заболеваниями;
- биомедицина, участники которой были поделены на две группы.

Итоги работы группы, посвященной науке о борьбе с инфекционными заболеваниями представил Коневега Андрей Леонидович (ПИЯФ им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»)

Сессия, проводилась по методике Disruptive Foresight, разработанной Центром стратегических

разработок. Цель метода – выделить точки, условия и направления бифуркации, когда произойдет смена установившегося режима работы крупной системы, такой как научная деятельность. Формат работы – мозговой штурм, коллективное заполнение группой карточек с условиями, вклеивание их на стрелу времени. Мероприятие было организовано в два шага.

Основные задачи на сессию были следующие:

- сформировать итоговый перечень больших вызовов науки о борьбе с инфекционными заболеваниями, а также определить научную картину в 2016 г. по направлениям: научный мейнстрим и периферия (зрелая наука), прорывы и фантастические научные теории;
- начертить карту науки в 2050 г., по выделенным областям, а также выделить условия, при которых будут происходить принципиальные изменения научной карты. Определить вероятные события в научном мире и периоды их наступления.

В результате в каждой из групп сформированы: (1) матрица карты научной области на 2016 г.; (2) таймлайн развития основных событий научной области.

Перечень участников экспертной сессии

Группа «Наука о борьбе с инфекционными заболеваниями»

1. Егоров Алексей Михайлович, главный научный сотрудник Кафедры химической энзимологии Химического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова

2. Ефимова Светлана Сергеевна, научный сотрудник, Институт цитологии РАН

3. Ефимочкина Наталья Рамазанова, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома, ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

4. Ефременкова Ольга Владимировна, заведующая сектором, №531 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

5. Коневега Андрей Леонидович, руководитель Отделения молекулярной и радиационной биофизики, Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»

6. Коршун Владимир Аркадьевич, руководитель подразделения (группа биоконъюгации), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

7. Машенцева Наталья Геннадьевна, заведующая кафедрой «Биотехнология и технология продуктов биоорганического синтеза, ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»

8. Минаева Людмила Павловна, старший научный сотрудник в лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома, № 529 ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

9. Остроумова Ольга Сергеевна, старший научный сотрудник, ИНЦ РАН

10. Тевяшова Анна Николаевна, ведущий научный сотрудник, № 531 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

11. Тюрин Антон Павлович, научный сотрудник, №531 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»

П Р И Л О Ж Е Н И Е 3

Мировая практика форсайт-исследований

Практика форсайтов получает все большее распространение в мире. Идея форсайта в том, что будущее не определено, на него можно влиять и даже создавать его. Форсайт позволяет конструировать вероятностные планы для нежелательных, но возможных сценариев, формировать политику, капитализирующую трансформационные возможности предпочтительного будущего. Его можно использовать на разных уровнях и этапах цикла планирования. Как инструмент для выявления трендов форсайт используется для определения коротко-, средне- и долгосрочного будущего. Форсайты также позволяют правительствам создавать стратегии, учитывающие неизбежные изменения. На национальном уровне метод может поддерживать эффективную систему управления и конструировать национальные нарративы и идентичность. Форсайты позволяют обеспечить вовлечение и ответную реакцию общественности, совместное создание устойчивых решений в разных сферах государственной власти, инклюзивный подход к управлению.

Наиболее общая классификация форсайтов выглядит так:

- стратегический форсайт. Подход часто используется отделами стратегического планирования национальных правительств. Методология изначально практиковалась у военных. Классическое применение фокусируется на возможных будущих трендах и вариантах развития одного ключевого драйвера, например, технологий, транспорта и т.д. Основная цель – это долгосрочная стратегия, использующая преимущества многообещающих будущих трендов. Также стратегический форсайт применяется правительственными структурами, чтобы понять сложность и взаимосвязанность множества факторов (экономических, социальных, политических, окружающей среды и т.д.).
- коллективный форсайт. Мероприятия такого форсайта часто проводятся с целью мотивирования, его методы инклюзивны и демократичны. Коллективный форсайт, как правило, направлен на определение желаемого будущего;
- революционный форсайт. Подход имеет своей целью обеспечение более эффективной платформы для широкого включения и вовлечения стейкхолдеров, помимо обычных консультационных механизмов. Он открывает политическое

пространство для нетрадиционных акторов, чтобы охватить как можно больше взглядов и интересов и создать более устойчивое основание для коллективного действия;

- трансформирующий форсайт. Подход основывается на идее предпочтительного будущего. Такой форсайт предполагает оспаривание имеющихся представлений о будущем, демонстрируя и создавая альтернативное (но при этом вероятное) будущее.

Есть целый ряд других параметров, по которым может варьироваться форсайт:

- уровень: организационный, местный, региональный, национальный;
- временной горизонт: от самого ближайшего будущего до нескольких десятилетий;
- вовлекаемые акторы;
- методология;
- статус и цель исследования (от методологического эксперимента до крупной политической инициативы)⁷¹.

В рамках картирования мировых форсайтов было описано более 1000 исследований, в большинстве своем в европейских странах и США, но также в Латинской Америке, Азии и Океании⁷².

Методы форсайта

Известно более 30 возможных методик и подходов к проведению форсайта⁷³.

Прогнозирование (Forecasting)

Процесс формирования утверждений о событиях, чьи последствия еще нельзя наблюдать. Метод основывается на исторических данных и используется для предсказания результатов и итогов событий.

Сильные стороны:

- легко и быстро делается на базовом уровне;
- может быть проведена независимая оценка;
- упрощает стратегирование и принятие решений;
- может бросить вызов существующим парадигмам и ресурсным ограничениям.

Недостатки:

- игнорирует факторы, связанные со смежными сферами;
- оценка вероятностей может быть неверной;
- может быть сложным и требовать обучения;

⁷¹Georghiou L. Evaluating Foresight and Lessons for Its Future Impact <http://www.nistep.go.jp/IC/ic030227/pdf/p6-1.pdf> (Просмотрено 02.03.2017)

⁷²Mapping Foresight Revealing how Europe and other world regions navigate into the future // The European Commission http://www.augurproject.eu/IMG/pdf/EFMN_Mapping_web-2.pdf (Просмотрено 01.03.2017)

⁷³На основе реферата Foresight: the Manual // UNDP Global Centre for Public Service Excellence http://www.undp.org/content/dam/undp/library/capacity-development/English/Singapore%20Centre/GCPSE_ForesightManual_online.pdf?download (Просмотрено 01.08.2016)

- может некритично оцениваться людьми;
- может быть очень затратным по времени.

Ретрополяция (Backcasting)

Метод формулирует желаемое будущее и потом продвигается назад во времени, чтобы найти события и решения, которые сгенерируют такое будущее. Это позволяет организациям определить, какие действия, политики и программы сегодня необходимы, чтобы связать будущее с настоящим. Метод используется на начальных стадиях проекта, при планировании и управлении ресурсами.

Сильные стороны:

- избегает экстраполяции существующих условий;
- быстрый и гибкий;
- доступный;
- креативный.

Недостатки:

- может потребовать постоянного обновления;
- может быть затратным по ресурсам и по времени;
- имеет неопределенную концептуальную рамку;
- требует высокой квалификации участников.

Метод использовался при определении британской транспортной политики⁷⁴ и возможностей устойчивого развития Гетеборга (Швеция)⁷⁵.

Создание дорожных карт (Roadmapping)

Создание дорожных карт – важный инструмент для коллаборативного планирования и координации. Дорожная карта определяет критические потребности системы, цели для продуктов и процессов, технологические альтернативы и вехи для достижения этих целей.

Метод помогает прийти к консенсусу по поводу набора потребностей и технологий, необходимых для удовлетворения этих потребностей, обеспечивает механизм для помощи экспертам в предсказании развития технологий в определенных сферах, создает рамку для планирования и координирования технологического развития как в компаниях, так и в целых областях промышленности.

Сильные стороны:

- обеспечивает информацию для принятия решений об инвестировании в технологии;
- определяет технологические альтернативы для удовлетворения критических потребностей;
- определяет критические потребности, которые будут ведущими для технологического отбора и решений в сфере развития;
- сложные карты могут разрабатываться и обновляться в режиме реального времени.

Недостатки:

- затратный по времени и ресурсам;
 - участники должны быть знакомы с процессом формирования дорожных карт;
- Метод использовался для определения будущего государственной службы в Австралии⁷⁶ и энергетических услуг в США⁷⁷.

Агентская модель (Agent-based Modelling)

Агентская модель симулирует сложные системы, в том числе взаимодействие между автономными агентами в соответствии с predetermined правилами. Метод показывает существующие паттерны в системах, которые кажутся неочевидными, если агенты или взаимодействия исследуются в изоляции. Модель используется для анализа ситуаций, включающих взаимодействие нескольких агентов, и фиксации социальных сетей и контактов между людьми.

Сильные стороны:

- симулирует влияние действий отдельного человека на всю систему.

Недостатки:

- ограничен детализацией и точностью программируемых правил.

Аэродинамическая труба (Windtunnelling)

Метод похож на ретрополяцию и помогает тестировать, как будущие изменения могут повлиять на возможность реализовать тот или иной проект или набор стратегических целей. Участники определяют, как они будут достигать своих целей в различных сценариях. Техника позволяет им определить критические точки планирования, где стратегия должна быть гибкой. Как правило, подход наиболее эффективен, когда используется в комбинации со сценариями. Лучше всего его применять, когда политика или стратегия были разработаны, но реализация еще не началась, или при пересмотре политики или стратегии.

Стресс-тестирование (Stress-testing)

Стресс-тестирование помогает лицам, принимающим решения, оценить надежность политики, определяя слабости в существующей политике и потенциальные провальные пункты существующих стратегий. Существующие пороги провала тестируются с применением наиболее неблагоприятных сценариев. Метод используется для определения и контроля рисков.

Недостатки:

- само по себе стресс-тестирование не может оценить все возможные слабости, лучше всего использовать как часть более всеобъемлющего подхода;

⁷⁴Bannister D., Hickman R. Looking over the Horizon: Visioning and Backcasting for UK Transport Policy // Department for Transport – New Horizons Research Programme 2004/05. http://vibat.org/vibat_uk/pdf/vibatuk_method_issues.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

⁷⁵Phdungsilp A. Futures studies' backcasting method used for strategic sustainable city planning // Futures 43 (2011): 707–714. <http://www.cgee.org.br/atividades/redirKori/7894> (Просмотрено 01.08.2016)

⁷⁶Australian Public Service Mobile Roadmap: Adopting mobile technology across government // Australian Government Information Management Office (Commonwealth of Australia, June 2013) <http://www.finance.gov.au/files/2013/06/APS-Mobile-Roadmap.pdf> on (Просмотрено 01.08.2016)

⁷⁷Tugrul U., Oliver T. Implementing technology roadmap process in the energy services sector: A case study of a government agency // Technological Forecasting and Social Change 75 (2008) 687–720 <http://www.cgee.org.br/atividades/redirKori/4571> (Просмотрено 01.08.2016)

- использование исторических статистических взаимосвязей для оценки риска предполагает, что риск исходит от известного и постоянного политического процесса, и что исторические связи формируют достаточную основу для предсказания будущих рисков.

Сканирование среды/горизонта (Environmental / Horizon Scanning)

Систематическое исследование внешней среды, направленное на то, чтобы лучше понимать природу и темпы изменений и определять потенциальные возможности, вызовы и варианты будущего, релевантные для организации. Сканирование предполагает исследование новых, странных, необычных идей, вызовов и трендов. Метод помогает гарантировать, что политики устойчивы к различным вариантам будущего.

Возможно использование метода по следующим направлениям:

- все стадии политического планирования;
- кабинетные исследования;
- определение важных экономических, социальных, культурных, научных, технологических, политических трендов, ситуаций и событий;
- определение потенциальных возможностей и угроз для организаций, подразумеваемых этими трендами, ситуациями и мероприятиями;
- точное понимание сильных сторон и ограничений организации;
- создание основы для анализа будущих программных инвестиций.

Сильные стороны:

- предлагает быстрое заблаговременное предупреждение о возможных изменениях, что дает больше времени на подготовку к ним;
- улучшает подход к инновациям и управление рисками.

Недостатки:

- затратный по ресурсам и усилиям;
- не способен выявить все возникающие изменения;
- нет четких правил, которые позволяют гарантированно правильно интерпретировать информацию.

Метод использовался для различных типов форсайтов в Африке⁷⁸, в работе британского правительства⁷⁹ и для ряда инициатив, охватывающих весь мир⁸⁰.

Анализ текстов (Text mining)

Анализ текстов определяет паттерны и принципиально новые проявления в больших объемах данных и информации, собранных

⁷⁸Crafting Africa's Futures: National Long Term Perspective Studies (Africa: UNDP, 2009) // UNDP African Future Programme <http://www.foresightfordevelopment.org/sobipro/55/491-crafting-africas-futures-national-long-term-perspective-studies> Brookings, Foresight Africa // Brookings Africa Growth Initiative <http://www.brookings.edu/about/projects/africa-growth/foresight-africa-series> (Просмотрено 01.08.2016)

⁷⁹Horizon Scanning Programme Team // UK government <https://www.gov.uk/government/groups/horizon-scanning-programme-team> (Просмотрено 01.08.2016)

⁸⁰Frederick S. Pardee Institute for International Futures, Patterns of Potential Human Progress series, University of Denver. <http://pardee.du.edu/patterns-potential-human-progress> My World 2015 survey // <http://vote.myworld2015.org/> (Просмотрено 01.08.2016)

⁸¹Bicquelet A., Weale A. Coping with the Cornucopia: Can Text Mining Help Handle the Data Deluge in Public Policy Analysis? // Policy & Internet 3. no. 4. 2011. <http://doi.org/10.2202/1944-2866.1096>

как с внутренних, так и с внешних источников. Задачи анализа текстов включают категоризацию, разделение на кластеры, извлечение сути/идеи, создание детальной таксономии, анализ эмоциональной окраски высказываний и т.д. Метод требует специального программного обеспечения. Анализ текстов – ключевой инструмент для сканирования горизонтов, где используется для определения слабых сигналов, возникающих проблем и непредвиденных факторов.

Сильные стороны:

- может обрабатывать большие объемы информации и разрабатывать индикаторы изменений;
- может интерпретировать смыслы;
- подходит и для структурированных, и для неструктурированных данных.

Недостатки:

- дает только частичные, хотя и релевантные ответы;
- может упускать важные источники ключевых слов, людей и организаций;
- требует дополнительной экспертной оценки;
- сложный;
- стоимость доступа к базам данных может быть очень высока;
- требует высококвалифицированных специалистов.

Методика использовалась, например, для разработки политики в сфере здравоохранения в Великобритании⁸¹.

Слабые сигналы и дикie карты (Wild cards and weak signals)

Слабые сигналы – неявные индикаторы изменений в трендах и системах. Дикie карты имеют низкую вероятность, но большое влияние.

Цель этой техники не в том, чтобы предсказать непредсказуемый фактор, а в том, чтобы усилить способность организации противостоять похожим изменениям или использовать их.

Метод используется для стимулирования инноваций, оценки угроз, планирования на случай чрезвычайных ситуаций.

Сильные стороны:

- помогает отдельным людям и группам использовать экстремальное мышление о мире, «помыслить о немыслимом»;
- учит адаптироваться и лучше приспособливаться к будущим шокам;
- уменьшает белые пятна;
- отмечает потенциальные разрывы на раннем этапе.

Недостатки:

- возможен только ограниченный мониторинг.

Сценарное планирование (Scenario planning / building)

Сценарное планирование создает представления о будущем, исследующие, как может измениться мир, если определенные тренды усилятся или исчезнут, или произойдут различные события. Сценарное планирование не пытается предсказать, что случится, но через формальный процесс определяет и ограничивает набор примеров возможного будущего, предоставляя точку отсчета для оценки существующих стратегий или формулирования новых.

Использование возможно для широкого спектра целей:

- исследование неопределенностей;
- тестирование ограничений;
- упорядочивание альтернативных версий будущего;
- определение и оценка возникающих рисков и возможностей;
- сбор информации и знаний для планирования;
- формирование свежего взгляда на стратегию развития;
- репетиция будущего;
- информирование о личных и организационных решениях.

Сильные стороны:

- описывает не одно, а несколько реалистичных и предпочтительных вариантов;
- превосходит другие методы, при условии, что число факторов, которые необходимо учесть, и уровень неопределенности высоки;
- подходящий способ выявления слабых сигналов, технологических разрывов и подрывных событий для включения их в долгосрочное планирование;
- стимулирует стратегическое мышление, креативность, коммуникацию и организационную гибкость;
- стимулирует проактивное лидерство;
- позволяет организациям работать специально для создания желаемого будущего.

Недостатки:

- может быть истолкован как «официальное будущее» неэкспертами;
- иногда выглядит субъективно и искусственно, поэтому может не вызывать доверия;
- люди часто не могут отключиться от своих представлений;
- затратный по времени;
- сложный;
- может быть дорогим;

• границы проекта могут расползаться. Метод использовался для крупных правительственных исследований в Бразилии⁸² и Индии⁸³.

Видение (Visioning)

Метод предназначен для формирования убедительного видения предпочтительного будущего. Формирование ясного видения – предшественник планирования и ключ к созданию условий для мобилизации группы вокруг общей цели. Метод используется на начальных этапах форсайта, в процессе стратегического планирования, при разработке проекта.

Сильные стороны:

- способствует формированию приоритетов;
- вдохновляет, вовлекает и поддерживает большинство людей;
- подходит для генерирования идей, взаимодействия и поиска соглашения об общем взгляде, ценностях, процессах и целях.

Недостатки:

- требует глубокой коммуникации и сильного лидерства с самого начала;
- должен быть живым, гибким, объединяющим, но в то же время достижимым и этичным.

Анализ воздействия трендов (Trend impact analysis)

Анализ воздействия трендов исследует причины, природу, потенциальное влияние, вероятность, скорость проявления зарождающихся проблем и изменений. Этот метод также может использоваться для прогнозирования, планирования внештатных ситуаций, анализа возможных последствий, стратегического планирования.

Сильные стороны:

- простой;
- экономичный;
- предполагает рассмотрение нелинейных экстраполяций трендов.

Метод использовался для анализа рынка потребления фруктов в Европе⁸⁴ и возможностей развития технологий автоматического перевода⁸⁵.

Анализ драйверов (Drivers analysis)

Драйверы – это проблемы и тренды, объединенные общей темой, которые будут стимулировать будущие изменения. Драйверы высокого уровня – это, например, глобализация, демографические изменения и технологии. Метод определяет, какие драйверы являются ключевыми для рассматриваемой темы.

Сильные стороны:

- может находить слабые сигналы потенциально подрывных драйверов.

⁸²Sociedade Civil 2030 scenarios // Sociedade Civil. <http://sociedadecivil2023.org.br/english/> (Просмотрено 01.08.2016)

⁸³Scenarios: Shaping India's Future, July 2013 // India Government Planning Commission http://planningcommission.gov.in/reports/genrep/rep_sce2307.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

⁸⁴Hennen W. H., Benninga J. Application of Trend Impact Analysis for Predicting Future Fruit Consumption // Journal of Horticultural Science & Biotechnology (2009) ISAFRUIT Special Issue 18–21. http://www.jhortscib.com/isafruit/isa_pp018_021.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

⁸⁵Lehman-Wilzig S. Babbling Our Way to a New Babel: Erasing the Language Barriers // The Futurist (May-June 2001): 16-23. <http://proflw.com/wp-content/uploads/academic/babbling.pdf> on (Просмотрено 01.08.2016)

Недостатки:

- первичный анализ приведет к большому числу потенциальных драйверов (более сотни);
- анализ сильно зависит от целей работы.

Колесо будущего (Futures Wheel)

Колесо будущего – это графическая визуализация прямых и непрямых последствий изменений. Метод можно использовать в принятии решений и управлении изменениями. Также инструмент полезен на стадии брейнсторминга.

Сильные стороны:

- структурирует возможные воздействия;
- визуализирует взаимосвязи;
- способствует брейнстормингу;
- может отражать множество перспектив будущего;
- быстро и легко делается.

Недостатки:

- это лишь предварительный этап для других методов форсайта.

Деревья релевантности (Relevance Trees)

Деревья релевантности – это аналитическая техника, разделяющая широкую тему на несколько малых подтем. Итог – схематическое представление иерархической структуры, отражающей тему с максимально высокой степенью детализации. Результат показывает последовательные цепи причинно-следственных связей.

Сильные стороны:

- гарантирует, что проблема или вопрос получит очень детальное рассмотрение;
- представляет связь между элементами как в настоящей, так и в потенциальной форме.

Недостатки:

- требует критических суждений, которые, в случае ошибочности, ослабят результат.

Метод использовался для анализа возможных альтернатив транспортной и энергетической политики в США⁸⁶.

Морфологический анализ (Morphological analysis)

Морфологический анализ – дополняющая техника, часто используется с деревьями релевантности, для определения новых возможностей для тех или иных продуктов. Техника включает картирование вариантов, чтобы получить общую перспективу возможных решений.

Метод может использоваться в различных сферах, включая анализ политик, исследования будущего для сценарного планирования и разработку новых продуктов.

Сильные стороны:

- не количественный метод для исследования проблем, которые не могут быть разобраны при помощи формальных математических методов, причинного моделирования и симуляции;
- быстро выявляет неясные параметры, определения и неполные списки условий;
- может аккумулировать множество альтернативных перспектив;

- упрощает графическое представление пространства решений.

Недостатки:

- может быть чрезмерно структурированным;
- сложный и затратный по времени.

Анализ технологических последовательностей (Technology Sequence Analysis)

Вероятностный метод оценки того, когда могут произойти события будущего. Метод связывает промежуточные технологические шаги в сеть причин и следствий. Для этих связей оценивается вероятность, позволяющая сделать предположение о возможной дате появления технологии. Использование метода возможно для количественных оценок того, когда технологии могут стать доступными и в исследовании связанных политических и социально-экономических вопросов и проблем.

Сильные стороны:

- может иметь дело со множеством промежуточных связей;
- полезен для анализа отдельных, но связанных технологических разработок с общими элементами;
- показывает базовый и альтернативные варианты решений об инвестициях.

Недостатки:

- затратный по времени и ресурсам;
- сложный;
- требует экспертизы и обучения;
- часто необходимо сложное программное обеспечение.

ТРИЗ (Теория решения изобретательских задач) (TRIZ (Theory of Inventive Problem Solving))

ТРИЗ – это методология, набор инструментов и база знаний для генерирования инновационных идей и решений.

Использование возможно в следующих сферах:

- системный анализ;
- анализ неисправностей;
- паттерны системной эволюции;
- решение проблем производства;
- создание новых продуктов.

Сильные стороны:

- могут решаться как известные, так и неизвестные типы проблем;
- алгоритмический подход к изобретению новых систем и оптимизации старых.

Недостатки:

- сложный;
- затратный по времени;
- требует обучения и/или упрощения.

Метод Дельфи (Delphi Method)

Дельфи – один из самых часто используемых методов форсайта. Это способ структурирования групповой коммуникации для работы со сложными проблемами. Дельфи-исследования – это структурные опросы экспертов, генерирующие качественные и количественные данные.

⁸⁶Changes in the Future Use and Characteristics of the Automobile Transportation System —Volume II Technical Report // Office of Technology Assessment (Washington, DC: Congress of the United States, 1979). <https://www.princeton.edu/~ota/disk3/1979/7919/791906.PDF> (Просмотрено 01.08.2016)

Сильные стороны:

- позволяет выработать быстрый консенсус;
- позволяет избегать группового мышления;
- имеет высокий уровень формализации;
- дает психологические эффекты,

стимулирующие более глубокие размышления о будущем;

- дает легко операционализируемый

результат;

- возможно виртуальное/удаленное участие;
- может работать с разными типами вопросов.

Недостатки:

- основан на традиционной идее экспертизы;
- сложный и длительный;
- дорогой;
- не рассматривает взаимовлияние сфер;
- лидеры групп могут исказить результат;
- может игнорировать отдельные мнения;
- эксперты могут «выпадать» на вторых и

третьих этапах опроса;

- может не найти решение для спорных

моментов, при этом консенсус может быть искусственным.

Примерами использования Дельфи для форсайтов являются исследование возможностей региональной политики в сфере ИКТ в Латинской Америке⁸⁷ и форсайт науки и технологий в Японии (см. далее).

Анализ взаимного влияния (Cross-impact analysis)

Эта группа техник представляет собой подход к последовательной оценке вероятностей наборов событий. Он подразумевает определение и оценку воздействия трендов и событий друг на друга с использованием матриц. Часто используется как часть исследований экспертного мнения.

Целевая аудитория включает экспертов из промышленности, университетов, исследовательских групп и правительства.

Сильные стороны:

- не требует специальных навыков;
- оценивает зависимость и взаимосвязь между

вопросами.

Недостатки:

• может быть затратным по времени, если требуется несколько итераций или матрица слишком велика;

- ограничен только парными взаимосвязями.

Экспертные панели (Expert panel)

В основе метода – получение ответов на исследовательские вопросы от определенной группы экспертов и известных людей (часто анонимно). Основное преимущество экспертных панелей заключается в том, что различные типы акторов, обычно не контактирующие друг с другом, собираются вместе, что создает условия для всеобъемлющего подхода. Тем не менее, есть множество проблемных моментов в проведении экспертных панелей: подавление участников одним из лидеров обсуждения; нежелание участников принимать на себя обязательства в связи со своими высказываниями; нежелание менять позицию в том случае, если она была озвучена. Кроме того, метод довольно затратный по времени и ресурсам. Техника использовалась, например, Европейской комиссией для форсайта в фармацевтической⁸⁸ и сельскохозяйственной сфере⁸⁹.

Моделирование, симуляция, игра (Modelling, simulation and gaming)

Метод помогает лицам, принимающим решения, увидеть заранее результаты их политики. Множество переменных могут быть представлены графически и в динамике.

Сильные стороны:

- высвобождает креативность участников;
- помогает описать поведение сложных систем в безопасной и динамичной среде;
- основывается на predetermined структуре и имеет сформированный набор правил для каждой итерации.

Недостатки:

- понимание правил их ограничений играет большую роль для получения полезных результатов;
- если это не совсем простая модель, то требует больших затрат времени и ресурсов.

Метод использовался корпорацией RAND⁹⁰ и Правительством Нидерландов⁹¹.

Многоуровневый причинный анализ (Causal Layered Analysis)

Деконструкция нарративов стейкхолдера по поводу вопроса или стратегического варианта. Многоуровневый причинный анализ определяет движущие силы и взгляды на различные перспективы будущего, их смысл для разных групп. Метод особенно полезен, когда разные группы придерживаются разных взглядов на будущее организации и стратегию.

⁸⁷Hilbert M. et al. Foresight tools for participative policy-making in inter-governmental processes in developing countries: Lessons learned from the eLAC Policy Priorities Delphi // Technological Forecasting and Social Change 76, no. 7 (2009): 880–896. http://www.martinhilbert.net/Hilbert_et al.eLACdelphi.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

⁸⁸Lintonen T. et al. Drugs foresight 2020: a Delphi expert panel study // Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy 9, no. 1 (2014): 18. <http://doi.org/10.1186/1747-597X-9-18> (Просмотрено 01.08.2016)

⁸⁹European Crop Protection in 2030, ENDURE's foresight study funded by European Commission // ENDURE <http://www.endure-network.eu/content/download/5736/44220/file/ENDURE%20Foresight%20Study.pdf> (Просмотрено 01.08.2016)

⁹⁰Heyne G., Geurts J., Vermass J. DIAGNOST: a microworld in the healthcare for elderly people // Conference proceedings of The 12th International Conference of the System Dynamics Society, 1994, Stirling, Scotland. http://www.systemdynamics.org/conferences/1994/proceed/papers_vol_1/heyne058.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

⁹¹Kahan J. Greenwood P., Peter Rydell P., William Schwabe W., Williams B. Can Gaming of Social Policy Issues Help Translate Good Intentions into Change? // RAND Issue Paper IP-122-DPRC (1993). http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/issue_papers/2006/IP122.pdf (Просмотрено 01.08.2016)

Использование возможно в следующих ситуациях:

- оспаривание традиционных идей о будущем;
- разработка общей организационной стратегии;
- упрощение мультикультурного диалога;
- разработка различных видов продуктов, услуг;
- пересмотр политики.

Сильные стороны:

- кооперативный и позволяет вовлекать широкий спектр участников;
- легко интегрируется с другими методами форсайта;
- формирует общее видение и предпочтительное будущее;
- связывает кратко-, средне-, и долгосрочные стратегии.

Недостатки:

- требует, чтобы участники имели желание делиться своими взглядами на работу организации;
- необходимо комбинировать с другими методами форсайта, чтобы сгенерировать сценарии будущего.

Метод использовался для формирования политики в области сельского хозяйства в Австралии⁹² и трансформаций в университетах Малайзии⁹³.

Поисковая конференция (Search Conference)

Поисковая конференция – это коллективный метод планирования, позволяющий проектировать желаемое будущее. Участники конференции становятся планирующим сообществом.

Использование:

- стратегическое планирование и основа для политики;
- создание новой системы управления зарождающимися или отрицаемыми вопросами;
- рационализация конфликтов в стратегическом контексте, нахождение общей почвы;
- запуск новых направлений и стратегий;
- развитие или реформирование сообществ, организаций или промышленности.

Сильные стороны:

- генерирует консенсус и общие ценности, объединяя людей с разным опытом и взглядом на социальные проблемы;
- разрабатывает креативные и достижимые стратегии;
- формирует обязательства по отношению к разрабатываемым стратегиям.

Недостатки:

- признает конфликты и различия, но не имеет подхода, позволяющего с ними напрямую работать;
- может быть сложным логистически;
- затратный по времени.

Если говорить о практике применения различных методов форсайта в мире, то в Европе форсайты делают акцент как на ожиданиях, так и на формировании будущего через координируемое управление и принятие решений. Здесь происходит все большая институционализация, например, в рамках Европейской форсайт-платформы и Международной академии форсайта. В Северной Америке и Южной Европе наиболее распространено использование методологии ключевых технологий. В Латинской Америке развивается собственный подход, связанный с недостатком ресурсов. Он подразумевает особую систему менеджмента и активное использование онлайн-инструментов⁹⁴.

Обзор зарубежных кейсов форсайт-исследований

Научный и технологический форсайт: вклад науки и технологий в будущее общество (Япония)

Японский «Научный и технологический форсайт: вклад науки и технологий в будущее общество» (Science and Technology Foresight Contribution of Science and Technology to Future Society) проводится Национальным институтом научной и технологической политики (National Institute of Science and Technology Policy) по заказу Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологий Японии. Форсайты в Японии проводятся с 1971 года, последний из которых – в 2015 году. Общая задача форсайта – определить, что нужно делать уже сегодня, чтобы достичь целей и ответить на глобальные и национальные вызовы. Задача исследования: прояснение политик, необходимых для проведения в сфере науки, технологий и инноваций, чтобы иметь возможность отвечать на будущие вызовы.

В рамках форсайта широкая дискуссия организуется на «нешаблонной» основе (out-of-the-box) с фокусом на научных и технологических направлениях, способствующих ответу на глобальные и национальные вызовы. В предпоследнем форсайте были организованы кросс-секторальные панели, что способствовало междисциплинарной дискуссии. В рамках панели определялись темы и вопросы и анализировались результаты. Панели были организованы по следующим тематикам:

- международное сотрудничество;
- безопасность;
- защищенность;
- международная конкурентоспособность.

Основные методики:

- опрос Дельфи, основанный на междисциплинарности и целях общества будущего;
- написание сценариев на основе нескольких

⁹²Bishop B., Dzidic P., Breen L. Multiple-level Analysis as a Tool for Policy: An Example of the Use of Contextualism and Causal Layered Analysis // Global Journal of Community Psychology Practice 4, no. 2 (June 2013).

⁹³Inayatullah S. Malaysian Universities in Transformation // Journal of Futures Studies 17, no. 2. 2012. P. 111–124. <http://www.jfs.tku.edu.tw/17-2/R01.pdf> (Просмотрено 01.08.2016)

⁹⁴Strategic foresight for the post-2015 development agenda // United Nations Economic and Social Council http://unctad.org/meetings/en/SessionalDocuments/ecn162015d3_en.pdf (Просмотрено 02.03.2017)

методов определения пути к желаемому будущему;

- региональные дискуссии для устойчивости региональных сообществ.

Основные характеристики подхода:

- ориентация на цель;
- междисциплинарность.

К участию приглашались эксперты из социальных и естественных наук (135 экспертов).

Процедура японского форсайта науки и технологий состоит из трех основных этапов:

Этап 1:

1. Перспективы общества будущего:
 - анализ трендов и мегатрендов;
 - глубинный анализ проблем будущего;
2. Определение потребностей будущего.

Этап 2.

1. Определение технологий будущего;
2. Опрос Дельфи и анализ:
 - он-лайн опрос в два раунда;
 - анализ технологических и социальных

аспектов;

- выводы для политики в сфере науки и технологий.

Этап 3.

Создание иллюстраций и сценариев будущего:

- иллюстрации и сценарии в 13 сферах;
- оценка возможных негативных эффектов

будущих технологий.

Исследование определило вызовы для общества Японии:

- ведущий игрок на научно-технологической арене;
- устойчивый рост через зеленые инновации;
- успешная модель общества здорового долголетия;
- безопасная жизнь.

Выделены вопросы, имеющие ключевую важность для ответа на мировые и национальные вызовы. В качестве примера можно привести список ключевых вопросов в области медицины:

- применение бионанотехнологий;
- безопасность лечения;

- лечение (метаболические и психиатрические заболевания);

- создание новых медицинских технологий;

- развитие предиктивной и превентивной медицины.

Для первых четырех форсайтов (1971, 1976, 1981 и 1986) в 2004 г. была проведена оценка, выявившая, что, например, в области медицины в 1971 г. реализация тем составила 27% (еще 54% – частично реализованы), в 1986 г. всего 4% (еще 67% – частично).

Изначально метод Дельфи, на котором строились форсайты, критиковался за неучет потребностей и запросов со стороны общества. Как следствие, одна из рекомендаций, полученных на основе анализа проведенных форсайтов – необходимость большей «ориентации на миссию»⁹⁵.

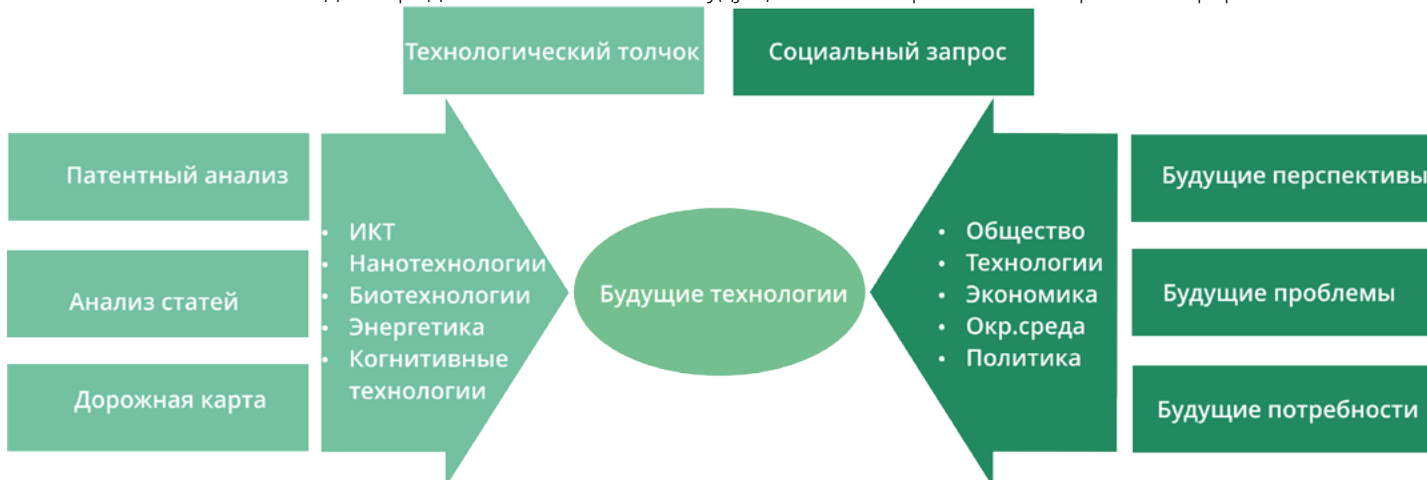
В отношении японского форсайта также отмечается, что он оказывает все большее влияние на политику Японии в научно-технологической области⁹⁶.

Форсайт и будущая стратегия для науки и технологий (Южная Корея)⁹⁷

Форсайт и будущая стратегия для науки и технологий (Foresight and Future Strategy for Science & Technology) проводится в Южной Корее каждые пять лет с целью определения долгосрочной стратегии для науки и технологий. Форсайт определяет ключевые технологии для включения в Национальную долгосрочную стратегию развития науки и техники. В рамках четвертого (последнего) форсайта в опросе Дельфи приняли участие 6 248 человек (5 450 на втором этапе). Было определено 652 ключевых технологии, которые должны появиться до 2035 г. Они затем прошли оценку в правительственных органах, ответственных за исследования и разработки, в результате чего были определены 120 национальных стратегических технологий. Потребности и проблемы в здравоохранении, выявленные третьим Форсайтом:

- предотвращение сложно излечимых болезней;

Методы определения технологий будущего в четвертом южнокорейском форсайте



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Moonjung C. (2015)

⁹⁵Okuwada K. Toward a new type of science and technology foresight http://www.augurproject.eu/IMG/pdf/AUGUR_okuwada1.pdf (Просмотрено 28.02.2017)

⁹⁶Cuhls K. Lessons for policy-making from Foresight in NonEuropean Countries https://ec.europa.eu/research/innovation-union/pdf/expert-groups/rise/cuhls-lessons_policy_making.pdf (Просмотрено 28.02.2017)

⁹⁷Moonjung Ch., Han-Lim Ch. Foresight for Science and Technology Priority Setting in Korea // Форсайт. 2015. №3 (eng) С.54-65.

- гериатрические заболевания;
- хронические заболевания;
- инфекционные заболевания;
- искусственные органы;
- альтернативная медицина;
- применение биотехнологий;
- вторичные инфекции в госпиталях;
- система поддержания здоровья;
- безопасная для человека еда и предметы потребления;

• безопасная для окружающей среды еда и предметы потребления.

Для корейского форсайта 1993–1994 также проводились исследования уровня реализации. Процент реализации составил 42,4 (72,2 %, если считать частичную реализацию)⁹⁸.

Будущее технологий и инноваций: возможности для роста Великобритании в 2020-х⁹⁹

Великобритания проводит форсайты в различных сферах с 1990-х гг. Как и в Японии и Германии, британские форсайты часто носят циклический характер. Например, форсайт «Будущее технологий и инноваций: возможности для роста Великобритании в 2020-х» проводился Правительственным департаментом науки (Government Office for Science) дважды в 2010 и 2012 гг. для определения научных и технологических сфер, которые могут преобразить экономику Великобритании в ближайшие 20 лет. Форсайт 2012 г. был призван уточнить обозначенные на первом этапе технологии.

Процедура включала опрос 15 исследователей и 23 экспертов от промышленности, а также 180 участников предыдущего форсайт-исследования. Была проведена переоценка 53 технологий, предложенных в рамках предыдущего раунда, и были добавлены три новые темы.

В качестве результата форсайта были выделены потенциальные зоны роста, например, в биотехнологическом и фармацевтическом секторе:

1. геномика, протеомика, эпигенетика;
2. нуклеиновые кислоты;
3. синтетическая биология;
4. персонализированная медицина;
5. стволовые клетки;
6. регенеративная медицина и тканевая инженерия.

Эксперты, проводившие различные форсайт-исследования для правительства Великобритании, приводят следующие сильные стороны своей работы:

- высокий уровень добровольного участия;
- широкая поддержка и политические обязательства;
- приняты широкие приоритеты;
- формирование полезных сетей;

- форсайт стал лучше восприниматься как инструмент;
- британская модель легла в основу некоторых зарубежных исследований.

В то же время выделяется ряд проблем:

- недостаток времени;
- недостаток технической поддержки, проблемы коммуникации и координации;
- склонность к технологическим решениям (technical fix solutions) (несмотря на это, определено много социальных ограничений и вопросов);
- руководителям экспертных групп не хватало времени для выполнения обязательств;
- не хватает базовой методологии: произошло снижение строгости подхода;
- все еще требуется жесткая оценка¹⁰⁰.

Стратегические форсайт для третьей стратегической программы Horizon 2020 (ЕС)¹⁰¹

Европейская Комиссия издала в 2015 г. документ «Стратегические форсайт для третьей стратегической программы». Целью исследования была поддержка реализации программы Horizon 2020, и, в частности, подготовка третьей стратегической программы на период 2018–2020. В исследовании делается обзор существующих признаков будущего, которые используются для разработки видения будущих изменений. При подготовке было проведено три однодневных семинара: один фокусировался на ключевых драйверах изменений; второй разрабатывал будущие сценарии для программы Horizon 2020; третий исследовал возможные последствия появляющихся изменений для программы. Итоговое исследование включает в себя описание мегатрендов и ключевых драйверов изменений, четыре возможных сценария будущего, и последствия, в том числе их следующие аспекты: социальные изменения и вызовы, устойчивость, инновационность и конкурентоспособность, пространства для радикальных возможностей. В отчете рассматриваются следующие потенциально важные для программы Horizon 2020 вопросы: гиперподключенность и большие данные как двигатели изменений и инноваций; падение стоимости энергии как причина изменений правил игры; миграция и изменение демографической ситуации как важный фактор инноваций в Европе; здоровье как основной драйвер ожиданий от исследований и инноваций; изменение климата, океан и космос как проекты, важные для всего человечества; биотехнологии как следующая волна прорывных технологий; нестабильность как новая норма глобального общества и т.д. В качестве недостатка форсайтов, проводимых Европейской Комиссией, выделяют

⁹⁸Mete Yazan A. Methods Used in Future Technology Analysis and its Selection: an application to VTOL transportation system https://run.unl.pt/bitstream/10362/19187/1/WPseries_03_2016ABYazan.pdf (Просмотрено 01.03.2017)

⁹⁹Technology and Innovation Futures: UK Growth Opportunities for the 2020s– 2012 Refresh // Foresight and the Government Office for Science https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/288562/12-1157-technology-innovation-futures-uk-growth-opportunities-2012-refresh.pdf (Просмотрено 27.02.2017)

¹⁰⁰Miles I. <http://www.nistep.go.jp/IC/ic030227/pdf/s3-1.pdf> Ten Years of UK Technology Foresight <http://www.nistep.go.jp/IC/ic030227/pdf/s3-1.pdf> (Просмотрено 01.03.2017)

¹⁰¹Strategic Foresight: Towards the 3rd Strategic Programme of Horizon 2020 // European Commission http://www.regionvarmland.se/wp-content/uploads/2016/03/KI0215938ENN_002.pdf (Просмотрено 28.02.2017)

непредставленность социально-экономических и гуманитарных сфер (кроме старения и миграционных вопросов)¹⁰².

Форсайт Федерального министерства образования и исследований Германии¹⁰³

Германия с 1991 года проводит форсайты для поддержки своей политики. Задача форсайта – выявить релевантные ранние разработки, интерпретировать их и определить, как они могут быть использованы в текущей научно-технологической политике. В работе используется циклический подход, переключающийся между «технологическим толчком» и «давлением спроса». «Технологический толчок» фокусируется на определении подходящих возможностей применения для технологических инноваций. При исследовании, основанном на «давлении спроса» цель – выделить конкретные потребности из набора вызовов, чтобы разработать для них долгосрочные, устойчивые решения.

3 фазы цикла (цикл – 2 года):

1. Фаза исследований и анализа. Новые научные темы разрабатываются в определенных исследовательских областях. Исследование фокусируется на будущих вызовах на национальном и мировом уровне, отслеживает доминирующие и скрытые тренды, моделирует результаты. Собранная информация суммируется и оценивается, делаются выводы. На этапе исследований и анализа в разное время использовались инструменты брейнсторминга, опросов, семинаров и конференций;

2. Внутренняя оценка и включение в работу Федерального министерства образования и исследований Германии и других государственных учреждений, например, формирование долгосрочной программы инновационной политики. В рамках этой фазы результаты форсайта могут проходить международный мониторинг и проверку качества;

3. Фаза рефлексии для подготовки следующего цикла форсайта.

Используемая методология, таким образом, постоянно обновляется.

Примерный горизонт перспективы – 10–15 лет¹⁰⁴.

Форсайт привлекает внимание к потенциальным разработкам и возможностям, раскрывает потенциальные исследовательские сферы, поддерживает экономическое развитие Германии, делает вклад в качество жизни, закладывает основу для конкурентоспособности Германии, способствует сохранению ресурсов и защите окружающей среды. Форсайт обеспечивает информационную поддержку принятия решений о долгосрочных действиях в сфере научной и инновационной политики. Исследователи отмечают следующие недостатки и достоинства немецкой методологии:

- слишком сложная структура процесса и недостаточное вовлечение спонсоров в качестве недостатка;
- высокая эффективность в разработке видения, особое внимание (и финансирование) междисциплинарности как преимущество¹⁰⁵.

Комбинация методов форсайта Федерального министерства образования и исследований Германии



Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам Cuhls K. (2010)

¹⁰²Spiesberger M. et al. Linking Russia to the ERA: Coordination of MS/AC' S&T programmes towards and with Russia http://www.era.net-rus.eu/_media/D_4.1_ERA.Net_RUS_Foresight_report_and_annex_final.pdf (Просмотрено 01.03.2017)

¹⁰³Background to BMBF Foresight // Federal Ministry of Education and Research <https://www.bmbf.de/en/background-to-bmbf-foresight-1445.html> (Просмотрено 28.02.2017)

¹⁰⁴Cuhls K. The German BMBF Foresight Process // EFP Brief No. 174 http://www.foresight-platform.eu/wp-content/uploads/2011/01/EFP-Brief-No.-174_German-BMBF-Foresight.pdf (Просмотрено 1.03.2017)

¹⁰⁵Poteralska B., Sacio-Szymańska A. Evaluation of technology foresight projects // Eur J Futures Res (2014) 2: 26. doi:10.1007/s40309-013-0026-1

Кроме того, на первых порах были проблемы с организацией исследований. Так, в 1999 году при первой попытке создать интернет-платформу для форсайта, министерство сочло, что достаточно обеспечить платформу и некоторые вводные замечания по темам исследования, однако потерпело неудачу, поскольку слишком мало людей знало об этом процессе, а темы для дискуссии не были достаточно хорошо определены. Ранние исследования также критиковались за то, что в них были вовлечены только эксперты¹⁰⁶.

Отмечается, что результаты как таковые не привели напрямую к формированию приоритетов, но, тем не менее, многие компании и само министерство использовали исследование как ориентир. Исследователи, проводившие форсайт, выделяют дополнительные результаты работы: образовательный эффект (learning effect), позволивший участникам свободно использовать полученную информацию в своих лабораториях, распространение информации о крупных проектах в науке и технологиях¹⁰⁷.

Таким образом, можно видеть эволюцию и постепенное распространение форсайт-исследований в мире. Произошел переход от исследований, учитывающих исключительно развитие технологий, к подходам, делающим также акцент на социальных вопросах и запросах. Произошли также значительные изменения в коммуникативных и вычислительных возможностях, наметился переход от идеи сбора суждений нескольких специалистов к модели множества взаимодействующих людей, стремящихся сформировать будущее, размывая границу между исследованием и принятием решений¹⁰⁸. Спектр участников, вовлекаемых в форсайт, расширяется: не только эксперты, но и другие стейкхолдеры становятся участниками процесса. Мир уходит от отдельных методов и подходов, заменяя их комбинациями, наиболее подходящими к поставленной перед форсайтом задаче.

¹⁰⁶Georghiou L. The Handbook of Technology Foresight: Concepts and Practice. Edward Elgar Publishing 2008. P.136

¹⁰⁷Cuhls K. Development and Perspectives of Foresight in Germany // KIT – Die Forschungsuniversität in der Helmholtz-Gemeinschaft https://www.tatup-journal.de/tatup032_cuhl03a.php (Просмотрено 01.03.2017)

¹⁰⁸Mete Yazan A. Methods Used in Future Technology Analysis and its Selection: an application to VTOL transportation system https://run.unl.pt/bitstream/10362/19187/1/WPSeries_03_2016ABYazan.pdf (Просмотрено 01.03.2017)

П Р И Л О Ж Е Н И Е 4

Ключевые доклады о развитии науки о борьбе с инфекционными заболеваниями

Реферат доклада: Устойчивость бактерий к антибиотикам в странах G7 и за ее пределами: экономические проблемы, политики и возможности для действия (“Antimicrobial Resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies, and Options for Action”)

В своей речи по случаю получения Нобелевской премии за открытие пенициллина А. Флеминг предупреждал будущие поколения о последствиях нецелесообразного использования антибиотиков. Появление пенициллина заметно изменило состояние здоровья человека: он позволил снизить показатели смертности при пневмонии и инфекциях кровообращения с 90% до 10%. Однако, если сто лет назад *S. aureus* требовалось два десятилетия, чтобы распространиться по Европе, то сегодня экспансия устойчивой к антибиотикам группы карбапенемов *Klebsiella* заняла всего лишь пять лет: США (2003 г.), Израиль (2005 г.), Великобритания, Италия и Колумбия (2008 г.).

Несмотря на то что развитие устойчивости бактерий является естественным процессом, они вызваны поведением человека. Нецелесообразный отпуск рецептов на антибиотики, отсутствие строгого соблюдения пациентами правил антибиотикотерапии, использование подделок и антибиотиков низкого качества (10% всего мирового контрафакта попадает на рынки Европы и США), неэффективные внутрибольничные гигиенические практики. Вместе с тем, большая часть антибиотиков потребляется животными, а не человеком. Если нынешние тренды сохранятся в 2010–2033 гг., то мировое потребление антибиотиков в животноводстве вырастет на 67%.

Пациенты с заболеваниями, вызванными микроорганизмами, устойчивыми к антибиотикам, имеют в три раза больше шансов умереть. В США и ЕС ежегодно 50 тыс. человек умирают от заболеваний, вызванных устойчивыми бактериями (0,7 млн в мире). В среднем на Западе больницы тратят дополнительно от 10 до 40 тыс. долларов ежегодно на лечение пациентов. К 2050 г. кумулятивные потери будут составлять 2,9 трлн долл.

Нагрузка на систему здравоохранения происходит из-за неадекватной и несвоевременной терапии. Устойчивость бактерий продлевает период времени, необходимый для лечения; повышает вероятность развития сопутствующих или интеркуррентных заболеваний; приводит к большей вероятности наступления патологической реакции или смерти. В шесть раз больше времени требуется для

определения подходящей терапии для инфекций со штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*. Пациенты с устойчивыми инфекциями в пять раз больше обеспечиваются запоздалой терапией, нежели пациенты с инфекциями, чувствительными к антибиотикам. В долгосрочной перспективе подобные пациенты имеют больше шансов в развитии осложнений (например, устойчивость бактерий повышает риск сепсиса на 12%).

Пациенты с устойчивостью бактерий имеют больший риск вероятности наступления смерти. Пациенты с *S. aureus*, устойчивым к метициллину, имеют на 40% больше шансов умереть, чем пациенты с чувствительной формой *S. aureus*. Риск наступления смерти в случае с другими устойчивыми инфекциями оценивается в 2–3 раза выше. Частота смертности является высокой также среди пациентов, начинающих принимать антибиотики на поздних стадиях развития заболевания.

Таблица 1. Перечень ключевых устойчивых к антимикробным препаратам микроорганизмов, инфекций и лекарственных препаратов

| Возбудитель инфекции | Клинические состояния | Препараты | Показатели устойчивости |
|---|---|---|---|
| Кишечная палочка (<i>Escherichia coli</i>) | инфекции мочевых путей и кровообращения; внутрибрюшные, кожные инфекции; инфекции мягких тканей; менингит у новорожденных; инфекции, распространяемые через пищеварительный тракт | цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, карбапенемы | цефалоспорины III поколения: 12.1% [8.0% - 19.8%] |
| Клебсиелла пневмонии (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) | инфекции мочевых путей и кровообращения | цефалоспорины III поколения, карбапенемы, фторхинолоны, котримоксазол | цефалоспорины III поколения: 17.3% [4.0% - 45.9%] |
| Золотистый стафилококк (<i>Staphylococcus aureus</i>) | кожные инфекции, инфекции кровообращения, мягких тканей, костей и суставов; послеоперационные нагноения; нагноение послеоперационной раны; токсический шок; пищевое отравление | метициллин | 30.5% [13.6% - 53.0%] |
| Стрептококк пневмонии (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) | внебольничная пневмония; острый средний отит; менингит; инфекции кровообращения | пенициллины | 8.3% [0.1% - 42.2%] |
| Брюшнотифозная Шигелла (<i>non-typhoidal Shigella</i>) | инфекции, распространяемые через пищеварительный тракт; гастроэнтерит; брюшной тиф; диарея | фторхинолоны | 5.9% [0.0% - 17.6%] |
| Шигелла (<i>Shigella</i>) | гастроэнтерит; нервные расстройства | фторхинолоны, котримоксазол | фторхинолоны: 9.8% [2.0% - 17.5%] |
| Гонококки (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) | острые инфекции половых путей; горла; прямой кишки; инфекции новорожденных, включая глазные инфекции | цефалоспорины III поколения, пенициллины, тетрациклины, фторхинолоны | цефалоспорины III поколения: 7.5% [0.0% - 31.0%] |
| Туберкулезная бацилла (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) | туберкулез | стрептомицин, изониазид, рифампицин, фторхинолоны | новые случаи: 1.3% [0.5% - 2.6%] повторное принятие препарата: 9.1% [1.6% - 21.0%] |
| Малярийный плазмодий (<i>Plasmodium malariae</i>) | малярия | хлорохин, пириметамин, мефлохин, амодиахин, сульфадоксин-пириметамин | - |

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам M. Cecchini, J. Langer, L. Slawomirski, Antimicrobial Resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies, and Options for Action

Экономические аспекты проблемы устойчивости бактерий к антибиотикам

Главные причины дополнительных расходов:

1. применение «агрессивной» терапии, основанной на использовании антибиотиков второй линии (обычно более дорогостоящих) или сочетание большого количества дорогостоящих инструментов тестирования для определения стратегии лечения;

2. расходы, связанные с интенсивными формами лечения внебольничных инфекций (например, госпитализация), а также с содержанием пациентов в отделении интенсивной терапии;

3. увеличение продолжительности нахождения пациентов на стационаре, что приводит к дополнительному использованию ресурсов больницы (например, увеличение продолжительности сестринского ухода);

4. применение более интенсивных медицинских процедур (например, хирургических операций);

5. врачебные привычки, относящиеся к отпуску рецептов на антибиотики второй линии в отсутствие необходимости (некоторые инфекции могут быть вылечены препаратами первой линии);

6. социальные расходы на пациента выше, чем медицинские: пребывание вдали от работы, снижение продуктивности из-за слабого здоровья или смерти. Устойчивость бактерий к антибиотикам в будущем по примеру пандемий может затронуть такие сферы как туризм, торговля, сельское хозяйство, банковское дело и т.д.;

7. расходы больниц на «поддержание гостеприимства» в больницах из-за более длительного пребывания на стационаре.

Политика по борьбе с устойчивостью бактерий к антибиотикам

Страны, разрабатывающие стратегии против устойчивости, имеют следующие элементы в своей политике: 1) введение ограничений на отпуск препаратов по рецепту; 2) внедрение стандартизированных планов лечения; 3) проведение образовательных кампаний; 4) реализация программ по профилактике распространения инфекций.

Мероприятия по борьбе с устойчивостью попадают в две категории: 1) предотвращение возрастания устойчивости к антибиотикам; 2) предотвращение передачи устойчивости среди людей. Обе категории фокусируют внимание на внутри- и внебольничных инфекциях.

Ценовая политика

Внедрение, к примеру, целевых совместных платежей (targeted co-payment) или системы взимания сборов на определенные антибиотики (или класс антибиотиков) может привести к снижению потребления и улучшению общей эффективности антибиотиков. С экономической точки зрения применение финансовых стимулов (налоги, сборы с производителей и потребителей, совместная оплата) означает желание включить в конечную стоимость продукта предельные

издержки от негативных внешних факторов, вызванных чрезмерным потреблением самих противомикробных препаратов.

Цена и потребление антибиотика близко связаны: к примеру, использование универсальной версии фторхинолонов привело к снижению их стоимости на 35%, что в свою очередь увеличило спрос на 46%.

Принципы политики борьбы с устойчивостью бактерий:

1. политика должна ориентироваться не на общее потребление антибиотиков, а только на случаи нецелесообразного использования;

2. политика должна балансировать между предотвращением чрезмерного использования антибиотиков и обеспечением людей с низкими доходами необходимыми противомикробными препаратами. Отсутствие антибиотиков по доступной цене заставит пациентов обратиться к препаратам низкого качества или полному прекращению лечения;

3. политика должна быть нацеленной на пациентов. Тяжесть увеличения стоимости антибиотика возьмут на себя третьи стороны (например, компании, специализирующиеся на медицинском страховании). Это не скажется на показателях потребления, потому что во многих странах ОЭСР пациенты не платят за антибиотики напрямую;

4. политика должна принимать во внимание эффективность использования антибиотиков-аналогов. Например, повышение цен на макролиды привело к переориентации на использование более новых препаратов-аналогов.

Предотвращение передачи устойчивых к антибиотикам микроорганизмов

Вспышки устойчивости в больницах могут быть предотвращены. Многие меры, направленные на достижение этого, сконцентрированы вокруг раннего выявления заболевания, снижения инфекционности и улучшения гигиены:

1. раннее выявление – развитие инструментов диагностики; развитие инфраструктуры и нового оборудования; плановое обследование пациентов, относящихся к группе риска;

2. снижение инфекционности – изоляция пациентов в больничных условиях, деколонизация; улучшение гигиены (улучшение практик уборки в больницах); использование дезинфицирующих средств и средств индивидуальной защиты (перчатки, маски, медицинские халаты); продвижение санитарии в школах;

3. снижение потребности в антибиотиках – пробиотики; кампании по продвижению здорового образа жизни и раннее удаление зондов после операционных мероприятий.

Голландия, Ирландия, Германия и Дания включили программы по изоляции пациентов в свои национальные проекты. В Германии произошло уменьшение показателей устойчивости к метициллину золотистого стафилококка с 20% в 2011 г. до 12,8% в 2015 г.

Однако данные показывают, что «изоляция» не является клинически и экономически обоснованной.

В свою очередь деколонизация улучшает результаты лечения и снижает издержки. Мероприятия по деколонизации в отделениях интенсивной терапии снизили в течение от 6 до 18 месячного периода устойчивость инфекций кровообращения на 23–44%. Однако ни одно исследование не показало долгосрочных эффектов и рентабельности деколонизации.

Программы по продвижению практик мытья рук замедляют распространение инфекции. Соблюдение мытья рук сегодня находится на уровне ниже 50%. Эти программы являются мало затратными: подсчитано, что повышение частоты мытья рук на 1% позволяет экономить до 40 тыс. долл. в год на борьбе с инфекциями.

Поддержка исследований в фармацевтическом секторе

С 1950-х гг. развитие медицинских технологий полагалось на модель прибыли, которая основывалась на правах исключительного положения на рынке. Исследования согласно данной модели финансировались частным капиталом, преследовавшим максимальную отдачу пропорциональную инвестициям. Успешность инвестиций зависит от цены на препараты и количества продаж. Долгое время данная модель способствовала появлению инновационных продуктов. Однако попытки максимизации прибыли и агрессивная продажа противобактериальных средств со стороны производителей привели к беспорядочному отпуску рецептов и распространению устойчивости бактерий. Новые препараты быстро устаревают, уменьшая прибыль и отталкивая потенциальных инвесторов.

Оценивая потенциал тех или иных проектов, инвесторы анализируют чистую приведенную стоимость конкретного препарата. Инвесторов отталкивает низкая будущая прибыль от препарата, которая вызывается стоимостью денег с учетом фактора времени и возможными рисками неудач, которые являются общими для фармацевтических исследований. Более низкая потенциальная прибыль вызывается несколькими факторами, которые являются уникальным для фармакологии: из-за короткого «жизненного цикла» антибиотиков цена на них остается низкой (более короткий курс приема препарата); растущее внимание со стороны государственных институтов к ограничению рынка антибиотиков; сильнейшая нужда в странах с низким уровнем дохода населения.

Главные барьеры:

1. малое количество фундаментальных исследований;
2. низкая продуктивность исследований;
3. проблема прав на интеллектуальную собственность.

Мероприятия по борьбе с устойчивостью могут быть разделены на две широкие категории: (1) меры, ориентированные на устранение причин

заболевания, и (2) меры, направленные на снижение издержек, связанных с неопределенностью относительно успешности хода исследований. Такой гибридный подход объединяет стратегии «притяжения» (pull intervention) и стратегии «подталкивания» (push intervention). Основным является снятие зависимости исследований от продаж препаратов.

1. Стратегии «притяжения» (Таблица 2). Данные стратегии ориентированы на устранение неопределенных сторон исследований. Их польза в том, что они поощряют участие средних и малых предприятий, и придают, таким образом, большую значимость препарату. Участие малых и средних предприятий делает исследования на 95% дешевле.

2. Стратегии «подталкивания» (Таблица 3). Эти механизмы направлены на повышение вознаграждения в конце процесса развития препарата. Эти рычаги снижают риск для спонсора. Риск перенесен на производителя и, таким образом, ограничивается участие менее капитализированных средних и малых предприятий. Достоинством этих механизмов является мотивирование на разработку законченного продукта, а также возможность производителей действовать без внешнего участия, что повышает эффективность. Главным недостатком является потребность в высоком уровне доверия производителей к спонсорам, поскольку из-за длительной продолжительности процесса производства препарата происходит сращивание политических и бизнес-кругов.

Таблица 2. Преимущества и недостатки стратегий «притяжения»

| Механизмы | Преимущества | Недостатки |
|--|--|--|
| Налоговые стимулы (кредиты, льготы, ваучеры) | Более легкая реализация; минимальное управление; минимальные риски информационной асимметрии; содействие малому и среднему бизнесу | Риск для налогоплательщиков – отсутствие механизма контроля цен; слабые возможности спонсора по достижению приоритетов; отсутствие гарантий борьбы капитала с устойчивостью; не улучшают сотрудничество; не отделяются стимулы к инвестициям от показателей продаж |
| Партнерства по разработке нового препарата | Наличие возможности для спонсора определять приоритеты; приоритеты могут быть структурированы; риски спонсора диверсифицированы среди различных проектов; снижение финансовых рисков производителей | Риски для спонсора; информационная асимметрия и трудности координации управления (большое количество заинтересованных сторон); необходимость наличия высокого уровня доверия; модель не отделяет стимулы к инвестициям от показателей продаж |
| Директивное финансирование «сверху вниз» | Меньшие издержки для стимулирования малого и среднего бизнеса; наличие возможности для спонсора определять цели и приоритеты; прямое управление производственно-сбытовой цепочкой; меньшая конкуренция за человеческий капитал; наличие способности дополнять другие мероприятия | Риск для спонсора; необходимость высокого уровня прозрачности и доверия; информационная асимметрия; запутанность и многокомпонентность контрактов |
| Долгосрочные контракты с инвесторами | Отделяют стимулы от цены; обеспечивают развитие продукта до конца | Риск для спонсора; необходимость наличия высокой прозрачности и доверия; информационная асимметрия; запутанность и многокомпонентность контрактов; подавление инноваций |
| Промышленные облигации/ рынок опционов | Содействие малому и среднему бизнесу; распределение рисков в зависимости от приоритетов и производственно-сбытовых цепочек | Необходимость наличия полной информации и прозрачности; восприимчивость к неудачам; не отделяют стимулы от цены; конфликт интересов; не способствуют сотрудничеству |
| Глобальная площадка по взаимодействию | Уменьшает предельную себестоимость информации; препятствует дублированию проектов и трате ресурсов; обеспечивает инновации, креативность и динамичность; ранее выявление и реализация потенциальных направлений; повышение продуктивности; включение малого и среднего бизнеса в проекты; прозрачность; распределение риска между спонсорами и участниками | Сложность инициации проектов; низкое качество оформления структуры проекта; необходимость наличия долгосрочной приверженности и наличия политической воли; необходимость поддержания регулярного финансирования; нарушение интеллектуальных прав |

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам M. Cecchini, J. Langer, L. Slawomirski, Antimicrobial Resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies, and Options for Action

Таблица 3. Преимущества и недостатки стратегий «подталкивания»

| Механизмы | Преимущества | Недостатки |
|--|---|---|
| Призы по завершению | Простая реализация; уход от проблемы «ведущего агента»; участие различных спонсоров (НПО или правительств); ориентация на специфические приоритеты (например, разработка диагностики) | Отсутствие влияния на средний и малый бизнес; наличие рисков для производителей; отсутствие разграничения стимулов к инвестициям от количества продаж; длительность срока реализации требует доверия, участвующих сторон; трудность поиска критериев успеха |
| Промежуточные денежные призы | Наличие возможностей для спонсора контролировать пути развития производственных цепочек; участие малого и среднего бизнеса | Трудность составления промежуточных прогнозов |
| Выкуп патента | Контроль спонсора над продуктивностью и цепочками поставок; разъединение стимулов к инвестициям и показателей продаж; избежание проблемы ведущего агента | Риск для производителя; отсутствие воздействия на средний и малый бизнес; подавление инноваций |
| Предварительные обязательства по будущим закупкам (Advanced Market Commitment) | Премирование успешных исследований; не требует изменения регулирования или внедрения новых хозяйствующих субъектов | Трудность прогнозирования будущих технологических характеристик; сохранение неестественно высоких цен; трудность прогнозирования размеров рынка; подрыв мотивации; отсутствие разделения стимулов к инвестициям и продаж; отсутствие воздействия на средний и малый бизнес; слабое сотрудничество |
| Расширение патентов/ право эксклюзивности | Поддержание высоких цен на препарат увеличивает чистую текущую стоимость экономически более выгодного препарата | Отсутствие разделения стимулов к инвестициям и показателей продаж; задержка привычного порядка выхода препарата на рынок; задержка конкуренции; отсутствие воздействия на средний и малых бизнес; высокие цены снижают шансы на успех; отсутствие стимулов развивать новые товары; временная высокая стоимость препаратов снижает стимулы; отсутствие воздействия на средний и малый бизнес |
| Передаваемые права на IP, «дикая карта» на участие в патенте | Гибкий механизм; включает средний и малый бизнес | Не отделяет стимулы к инвестициям от показателей продаж; рента переходит потребителям, если права привязываются к лекарствам-блокбастерам |
| Гармонизация порядка утверждения органами власти препарата и клинических испытаний | Меньшая стоимость развития; скорый выход на глобальный уровень | Высокая цена влияет на доступность препарата; стоимость денег с учетом времени/ завышенная цена; сложность поиска компромисса относительно эффективности и ценности препарата; не отделяет стимулы к инвестициям от показателей продаж |
| Внеочередное, приоритетное рассмотрение заявки на регистрацию препарата | Меньшая стоимость развития; скорый выход на глобальный уровень | Сложность администрирования и управления; отсутствие воздействия на средний и малый бизнес; не отделяет стимулы к инвестициям от показателей продаж |
| Ценообразование исходя из имеющейся нужды в товаре | Снижает издержки на развитие; ускоряет доступность антибиотика | Достижимость компромисса относительно безопасности; отсутствие гарантий эффективности и новизны; воздействие на время одобрения других видов препаратов; отсутствие воздействия на средний и малый бизнес; не отделяет стимулы к инвестициям от показателей продаж |

Источник: ЦСР «Северо-Запад» по материалам M. Cecchini, J. Langer, L. Slawomirski, Antimicrobial Resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies, and Options for Action

Реферат дорожной карты: Программа по борьбе с устойчивостью НИАИЗ: текущий статус и перспективы (2014)

Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID))

Бактерия становится устойчивой к антибиотикам через мутацию или через горизонтальную передачу генетической информации. Устойчивые члены популяции бактерий, которые подвергаются селективному давлению антибактериальных препаратов, крепнут, что может привести к неудачному лечению. Гены устойчивости существовали повсеместно еще до появления человека и обнаруживаются в окружающей среде. Более того, большинство видов бактерий со скрытыми генами устойчивости способны колонизировать внутренние органы человека, откуда они впоследствии становятся источником распространения инфекций. Эти бактерии могут также передавать гены устойчивости другим бактериями, способствуя таким образом межвидовому распространению.

Устойчивость – это комплексное явление, вызываемое многими факторами:

1. высокая концентрация бактериальной флоры в учреждениях здравоохранения, что приводит к внебольничному распространению бактерий и росту их устойчивости;
2. неадекватное соблюдение больничных мер гигиены;
3. длительный период нахождения пациентов на стационарном лечении после химиотерапии, диализа или трансплантации;
4. чрезмерное использование антибиотиков в сельском хозяйстве;
5. международная торговля и туризм;
6. недостаточный уровень санитарии, который приводит к загрязнению водопроводных сетей и попаданию устойчивых бактерий в сточные воды;
7. неуместное использование антибиотиков в медицине (к примеру, для лечения вирусных инфекций);
8. чрезмерный отпуск антибиотиков широкого спектра действия, что усиливает селективное давление на потенциально патогенные микроорганизмы и ведет к росту заболеваний вторичными инфекциями;
9. отсутствие инструментов экстренной диагностики.

Фундаментальные исследования

Портфолио исследовательских проектов НИАИЗ направлено на понимание механизмов преодоления защиты бактериальных хозяев со стороны патогенов; механизмов развития устойчивости; выявления факторов, ведущих к бактериальной вирулентности; выявление новых путей развития инструментов диагностики, вакцин и других видов терапии; осуществление поиска новых терапевтических подходов.

Трансляционные исследования

Для реализации достижений теоретических исследований в клинической практике, НИАИЗ расширил свое портфолио трансляционных исследований. Новейшие терапевтические средства могут фокусировать внимание на усилении иммунитета хозяина или воздействовать на бактерию уникальным способом, который с меньшей вероятностью приведет к проявлению устойчивости. Одновременное уменьшение отпуска рецептов на препараты широкого спектра действия и применение экстренной диагностики приведет к целесообразному и разумному потреблению антибиотиков. Появление вакцин будет способствовать профилактике распространения инфекций.

Терапевтические средства

НИАИЗ поддерживает исследования по кандидатам в терапевтические средства. К примеру, ученые изучают две мишени: способность кандидатов останавливать синтез бактериального белка и способность разрушать стенку клеток бактерий. Исследователи НИАИЗ изучают альтернативы низкомолекулярным антибиотикам: моноклональные антитела, малые ингибирующие олигонуклеотиды (small inhibitory oligonucleotides) и противобактериальные пептиды. На данный момент идет развитие синтетических тетрациклинов, способных противостоять различным бактериальным инфекциям и не подверженных известным механизмам устойчивости; а также терапевтических средств, содержащих галлий цитрат.

Также комбинированная терапия, учитывающая факторы развития устойчивости грамотрицательных бактерий. К примеру, НИАИЗ поддерживает доклинические исследования ингибиторов бета-лактамаз и эффлюксных насосов (efflux pump inhibitors), которые могут использоваться совместно для лечения устойчивых инфекций. Возможности включения иммуномодуляторов, использования методов предупреждения образования биопленок или разрушения образовавшихся и сигнальных ингибиторов (signaling inhibitors) в комбинированные терапевтические подходы также изучаются. Другой подход заключается в использовании новых технологий для оптимизации дозирования, продолжительности и способа приема, а также для определения потенциально эффективной комбинации препаратов, основанной на фармакокинетике и фармакодинамике. Колистин является примером подобных препаратов.

Диагностика

Диагностические платформы являются важными для выявления и определения вида бактерии. «Профиль чувствительности» позволяет отыскать подходящее

лечение и способствует уменьшению частоты применения антибиотиков широкого спектра действия. Постановка диагноза пациенту требует тестирования значительного количества бактерий на чувствительность. Это занимает 48–96 часов и ведет к отсрочке начала необходимого лечения, усиленному селективному давлению и ухудшению результатов терапии. Другая важная особенность исследований – снижение затрат и размеров клинических испытаний, поскольку объединение большого числа пациентов всегда становится главным барьером.

Вакцины

На сегодня не существует утвержденных вакцин или других способов иммунопрофилактики внутрибольничных инфекций. Создание вакцины для конкретных популяций бактерий могло бы значительно снизить нагрузку от заболеваний в больницах. Испытания вакцин против *S. aureus*, законченные к настоящему времени, не увенчались успехом отчасти из-за неадекватного понимания коррелятов защиты (correlates of protection) *S. aureus*. Данные исследований показывают, что Т-клеточная иммунная реакция имеет решающее значение для защиты от *S. aureus*.

Разработка вакцины против *N. gonorrhoeae* также оказалась неудачной из-за высокого уровня изменчивости поверхностных белков, вырабатываемых организмом. Несмотря на неудачи, НИАИЗ продолжит исследования антигенов, необходимых для создания вакцины против *N. gonorrhoeae*; патогенеза и иммунной реакции. Были обнаружены несколько потенциальных антигенов, сохраняющихся среди штаммов. Последние данные, говорящие о том, что *N. gonorrhoeae* образует биопленки у человека, привели к открытию вакцины против биопленки (anti-biofilm vaccine). Наконец, последние результаты демонстрируют важность и перспективы Т-клеточной иммунной реакции для защиты от *N. gonorrhoeae*.

Клинические исследования

Некоторые усилия уже оказались эффективными. К примеру, на острую форму гайморита приходится большая часть используемых антибиотиков, однако до сих пор не существует доказательств того, что лечение ими является необходимым. Проведенное рандомизированное контролируемое испытание показало, что на третий день симптомы пациентов, принимавших амоксициллин и плацебо, не отличаются. Ограничить использование антибиотиков можно и для лечения не осложненной формы риносинусита.

НИАИЗ провел испытания комбинированной терапии для лечения гонореи. Обе комбинации – инъеклируемый гентамицин в комбинации с пероральным азитромицином и пероральный гемифлоксацин в комбинации с пероральным азитромицином достигли эффективных результатов. Обе схемы лечения предоставили большую свободу выбора в условиях роста устойчивости к существующим антибиотикам.

НИАИЗ также поддерживает проведение большого количества клинических испытаний, ориентированных на поиск путей оптимизации лицензированных антибиотиков. Стратегия ослабления селективного давления включает в себя более короткий период лечения, использование комбинированной терапии и других альтернатив. Проводятся испытания по тестированию токсичности ингаляционной формы колистина, что привело бы к увеличению концентрации препарата в легких.

Вдобавок, в данный момент изучаются методы снижения патогенной нагрузки на медицинские учреждения через деколонизацию пациентов, которые являются потенциальными переносчиками патогенных бактерий. Одна группа исследований изучает эффективность и воздействие различных методов деколонизации пациентов вне отделений интенсивной терапии.

Исследовательские ресурсы

НИАИЗ построил комплексный набор исследовательских механизмов и технологий, чтобы усилить развитие следующего поколения вакцин, инструментов диагностики и терапии. Эти механизмы собирают важнейшие данные, стандартизированные материалы и новейшие технологии для всех исследователей по всему миру в доступном формате. Целью является уменьшение финансовых рисков на стадии развития продукта. Определение последовательности генома, биоинформатика и протеомика являются ключевыми для понимания основ развития устойчивости микроорганизмов.

Партнерства усиливают согласованный подход

Вследствие того, что устойчивость бактерий является комплексной проблемой со многими катализаторами, борьба требует координированного подхода. Взаимодействие партнеров, представляющих разные дисциплины важно для достижения согласованного и гибкого подхода к решению проблемы. НИАИЗ взаимодействует со многими партнерами и в первую очередь через Рабочую группу по резистентности бактерий, Трансатлантическую рабочую группу по резистентности бактерий и Всемирную организацию здравоохранения.

Инновационные подходы

Применение только одного подхода не решит проблему. Эффективным станет только комбинационное использование инновационных практик, основанных на последних научных достижениях. Фактически любой подход, касающийся проблемы устойчивости, будет инновационным.

1. Системная биология: новые направления поиска антибиотиков. Традиционные молекулярные подходы фокусировались на выявлении специфических патогенов или генов хозяев (host genes) в качестве потенциальных мишеней. Холистические подходы

(метаболический, иммунологический, сигнальный, регуляторный пути) предлагают новые возможности понимания действующих молекулярных сетей, образованных в результате взаимодействий между хозяином и патогеном в ответ на лечение. Системная биология проливает свет на антибактериальные механизмы действия: определение хозяев и гены патогенов для применения комбинационной химиотерапии в целях предотвращения устойчивости; изменение профиля препарата; и обеспечение поиска новейшей антибактериальной терапии.

2. Активизация иммунной системы. Патогены бактерий могут быстро подавлять врожденные защитные механизмы и ограничивать, таким образом, варианты лечения острых форм заболеваний. Иммунная реакция хозяина может быть усилена через иммунологические и иммунотерапевтические механизмы (патоген-специфические антитела). Необходима разработка патоген-специфических вакцин для защиты популяции бактерий, находящихся в группе риска, или развитие терапевтических антител (моноклональные и поликлональные) для контроля в клинических условиях инфекций с устойчивостью бактерий.

3. «Нейтрализовать, но оставить бактерию невредимой». Новые подходы, ориентированные на факторы бактериальной вирулентности, предлагают возможности уменьшения вероятности селективного давления. Широкая база знаний о факторах вирулентности (токсины, секреторные системы, механизмы «кворум-сенсинг» (quorum sensing), биопленки и адгезины) может быть использована для создания новейших подходов. В дополнение к трансляционным исследованиям необходимы новые доклинические парадигмы для их реализации в клинической практике.

4. Синтетическая микробиота и экобиологический подход. Рациональная разработка микробных сообществ в виде биологических продуктов будет способствовать предотвращению или смягчению инфекционных заболеваний и их последствий. Потенциальные успехи располагаются в усовершенствовании трансляционных инструментов (ex vivo модели, которые повторяют микробные экосистемы) и расширении этих подходов для лечения инфекционных заболеваний в других анатомических структурах (кожа или дыхательные пути).

5. Поиск возможностей направленного использования терапии узкого спектра действия. Снижение селективного давления возможно благодаря использованию узконаправленной терапии специфических патогенов или групп патогенов. Некоторые антибиотики узкого спектра действия становятся неподходящими для большинства инфекций из-за неэффективных диагностических возможностей. Комбинация новейших технологий (к примеру, «омики») и инновационных решений практических проблем (к примеру, низкая патогенная нагрузка в инфекциях кровотока) приведет к появлению инструментов экстренной диагностики в клинической практике.

6. Использование «природных хищников». Вирулентные бактериофаги – это вирусы, которые инфицируют и уничтожают специфическую бактерию с помощью энзимов (лизины). Использование фаготерапии позволит уничтожить бактерий без ущерба для микробиоты. Улучшение в процессе производства, обеспечение качества, внимательно контролируемые исследования этих препаратов будут необходимы для успешного лечения устойчивых патогенов.

7. «Обучение старых препаратов новым трюкам». Значительные пробелы в знании сохраняются. Изменение степени дозирования, продолжительности и способов приема, а также применение комбинированной терапии в соответствии с фармакокинетикой и фармакодинамикой поможет подавить возращение устойчивости и минимизировать токсичность. Необходимо также исследовать те антибиотики, которые не ограничены контролирующими органами, для лечения серьезных инфекций.

О Фонде «Центр стратегических разработок «Северо-Запад»

Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад» (ЦСР «Северо-Запад») – независимый общественный институт. Деятельность Фонда заключается в проведении стратегических исследований и выработке экспертных рекомендаций по широкому кругу социально-экономических вопросов.

Фонд был учрежден в Санкт-Петербурге в 2000 году. Учредителями выступили Фонд «Центр стратегических разработок» (Москва), пивоваренная компания «Балтика», ОАО «Телекоминвест», ОАО «Акционерный Банк «РОССИЯ» и ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт «Гранит». Фонд создавался с целью содействия развитию северо-западных субъектов Российской Федерации и обеспечения стратегических преимуществ этого макрорегиона в системе российского и мирового хозяйства.

Впоследствии география проектов Фонда вышла далеко за пределы Северо-Запада. В настоящее время ЦСР «Северо-Запад» имеет опыт исследовательской и консультационной работы более чем в 60 городах и регионах России. Также Фонд активно развивает международные контакты. Среди партнеров Фонда – организации из таких стран, как Казахстан, Финляндия, Южная Корея, КНР, Япония, Латвия, Эстония.

Работа Фонда в первую очередь адресована лицам, принимающим стратегические решения и несущим ответственность за их реализацию, а также экспертно-консультационным и проектным группам.

Партнерами Фонда являются федеральные министерства и ведомства, региональные и муниципальные органы власти, общественные и научные организации, бизнес-структуры.

Контакты: 199106, Санкт-Петербург, 26-я линия В.О., д. 15, корп. 2, лит. А, тел.: +7 (812) 380-03-20, факс: +7 (812) 380-03-20 (доб. 136), e-mail: mail@csr-nw.ru

О Федеральном агентстве научных организаций

Федеральное агентство научных организаций (ФАНО России) является федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по нормативно-правовому регулированию и оказанию государственных услуг в сфере организации деятельности, осуществляемой подведомственными организациями, в том числе в области науки, образования, здравоохранения и агропромышленного комплекса, а также по управлению федеральным имуществом организаций, подведомственных Агентству. Агентство осуществляет функции и полномочия учредителя и собственника федерального имущества, закрепленного за подведомственными ему организациями. Руководство деятельностью ФАНО России осуществляет Правительство Российской Федерации.

Контакты: 119334, Москва, Ленинский проспект, д. 32а, тел.: +7 (499) 215-38-03, факс: +7 (495) 668-61-45, e-mail: info@fano.gov.ru

ISBN 978-5-9909736-2-6



9 785990 973626