

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

SOLUTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROBLEMS

**G. Reshetnik
E. Sheyko
T. Sataieva
P. Platonova
G. Gasanov**

Summary. The problem of development of resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics is one of the main problems of world medicine. Treatment of infectious diseases becomes less effective, the time of stay of patients in hospital increases, which entails the costs of treatment, and the mortality rate increases. Antibiotic resistance is characteristic of both pathogenic microorganisms and opportunistic ones. It is possible that bacterial resistance to antimicrobial drugs is dependent on excessive and uncontrolled use of antibiotics. Bacterial resistance also occurs with the acquisition of new genetic information at the level of expression of the bacterial cell's own genes, inactivation of the antibiotic by cellular enzymes, changes in the permeability of the cytoplasmic membrane, structural changes in the molecules that are targets for antibiotics, and its removal from the cell («efflux pump») before the antibiotic can act on the cell. Scientists studying antibiotic resistance are concerned that spending on finding new antimicrobial drugs and modifying existing ones continues to decrease against the background of the growth of bacteria with multiple drug resistance.

Keywords: antibiotics, resistance, pathogenic bacteria, resistance.

Решетник Галина Васильевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
reshetnikgv@gmail.com

Шейко Елена Анатольевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
lenasheyko@mail.ru

Сатаева Татьяна Павловна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
tanzcool@mail.ru

Платонова Полина Андреевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
Polia.tarusova@yandex.ru

Гасанов Гусейн Халис

Врач акушер-гинеколог родильного отделения
ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ», г. Симферополь
doctorgasanov_86@mail.ru

Аннотация. Проблема развития резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотическим препаратам — одна из главных проблем мировой медицины. Лечение инфекционных заболеваний становится все менее эффективным, увеличивается время нахождения пациентов в стационаре, что влечет за собой затраты на лечение, а также увеличивается частота летальных исходов.

Антибиотикоустойчивость характерна как для патогенных микроорганизмов, так и для условно-патогенных. Не исключено, что медикаментозная устойчивость у бактерий зависит от чрезмерного и неконтролируемого применения антибиотиков, а также обусловлена приобретением новой генетической информации на уровне экспрессии собственных генов бактериальной клетки, инактивации антибиотика ферментами клетки, изменением проницаемости цитоплазматической мембраны, структурными изменениями в молекулах, являющихся мишенями для антибиотиков и удалением его из клетки («efflux pump») до того как антибиотик сможет воздействовать на клетку. Опасения ученых, исследующих антибиотикорезистентность, вызывает то, что продолжают сокращаться расходы на поиск новых анти-микробных препаратов и модификацию уже имеющихся на фоне роста бактерий, имеющих множественную лекарственную устойчивость. Важным фактором предупреждения антибиотикоустойчивости является рациональное применение антибиотиков и предупреждение распространения антибиотикорезистентных возбудителей.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, патогенные бактерии, устойчивость.

Препараты с антибактериальным эффектом были введены в широкое медицинское применение уже в 20-х годах XX века после того, как А. Флемингом был открыт пенициллин. При этом сведения о выделении бактерий, устойчивых к антибиотикам, стали поступать уже в 1940 г., несмотря на то, что пенициллин широко не использовался в лечении инфекционных заболеваний. С этого периода проблема устойчивости бактерий к антибиотикам усугублялась и стала являться глобальной угрозой жизни и здоровью. Ученые полагают, что уже через 25 лет количество человек, погибших от инфекционных агентов, устойчивых к антибиотикам, достигнет 10 млн, что станет одной из ведущих причин смертности в мире [1].

В 2009 г. Американское общество инфекционных болезней [2] сообщило о существовании шести особо опасных антибиотикорезистентных патогенных бактерий, которые были объединены в группу ESKAPE: *Enterococcus faecium* (VRE), *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella* spp. и *Escherichia coli* (с расширенным спектром бета-лактамаз — extended spectrum beta-lactamases (ESBL)), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Но уже через 8 лет после данного сообщения ВОЗ заявила, что список был расширен вдвое и теперь включал в себя уже двенадцать особо опасных для человека антибиотикорезистентных бактерий [3]. Таким образом, в сфере медицины и фармакологии одним из важнейших вопросов является борьба с бактериями, имеющими устойчивость к антибиотикам [4–6].

Решение данной проблемы должно проводится по ряду направлений, среди которых исследователи выделяют поиск новых лекарственных средств антибактериального спектра и их продуцентов, модификации уже имеющихся антибиотиков, анализа генома бактерий для выявления новых мишеней действия, а также средств доставки антибиотиков непосредственно в очаг поражения и т.д.

В настоящее время считается, что бактерии вырабатывают устойчивость к антимикробным препаратам через механизмы «выкачивания» антибактериальных агентов из клетки; задействованием ферментов для изменения антибиотиков; изменений молекул — мишеней действия антибиотиков; сверхэкспрессии фермента, инактивируемого антибиотиком; изменения проницаемости клеточных мембран бактерий; продукции альтернативного метаболического пути; увеличения концентрации метаболита, являющегося антагонистом антибиотика; снижения количества или активности фермента, активирующего предшественника антибиотика; модификаций в регуляторных системах, не связанных с прямым механизмом действия антибиотика или снижения потребности в продукте ингибированного метаболического пути [7–8].

Поиск новых решений в аспекте борьбы с антибиотикоустойчивостью состоит не только в поиске новых лекарственных средств, но выработки стратегий, позволяющих снизить темпы роста резистентности и числа устойчивых бактерий к уже применяемым антимикробным препаратам.

Ферменты остаются идеальными мишенями для антимикробных препаратов, поскольку изменение химического действия фермента оказывает доказанное положительное влияние на течение инфекционного заболевания. Действительно, около половины всех современных лекарств ингибируют бактериальные ферменты [9]. Типичным представителем данного решения является совместное использование клавулановой кислоты (ингибитора фермента β -лактамазы) и β -лактаманых антибиотиков. Это позволяет инактивировать β -лактамазы, способные разрушить β -лактаманых антибиотиков. Клавулановая кислота имеет в своем составе β -лактаманое кольцо, что делает её «самоубийственным» ингибитором β -лактамаз [10].

Среди ингибиторов также можно упомянуть и антимикробные пептиды (АМП), представляющие собой естественно распространенную и разнообразную группу антибактериальных агентов. Могут быть перспективны ингибиторы, нацеленные на основные ферменты; например, LpxC, который является ферментом биосинтеза липида А в грамотрицательных бактериях и перспективной целью для разработки антибиотиков [11].

В борьбе с бактериями, устойчивыми к противомикробным препаратам немаловажную роль играют лантибиотики и бактериоцины. Термин «лантибиотик» обозначает рибосомально синтезированные антимикробные пептиды, которые обычно нацелены на предшественника клеточной стенки [12–13].

Бактериоцины, лантибиотики типа А, представляют собой белковые или пептидные токсины, вырабатываемые бактериями. Эти молекулы способны подавлять рост и развитие близкородственных штаммов бактерий или неродственных бактерий, но не наносят вреда исходным бактериям посредством специфических белков иммунитета.

Бактериоцины привлекли значительный интерес из-за своих свойств в качестве веществ, имеющих антимикробную, антипаразитарную и антивирусную активность. Кроме того, бактериоцины — перспективные агенты в борьбе с бактериальными биопленками. Бактериоцины являются белковыми веществами, секретруемые в рибосомах бактерий, которые находятся в окружении многих других бактериальных видов, часто — близкородственных [14].

Антимикробные пептиды (АМП) — это соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении микроорганизмов. В последние десятилетия АМП стали мощными альтернативными агентами, которые удовлетворяют потребность в новых противоинфекционных средствах для преодоления растущих проблем устойчивости к антибиотикам. Более того, недавние эпидемии и пандемии увеличивают популярность АМП из-за острой необходимости в эффективных антимикробных агентах для борьбы с новым появлением микробных заболеваний. АМП подавляют широкий спектр микроорганизмов, воздействуя в основном на клеточные мембраны или определенные внутриклеточные компоненты [15].

АМП производятся в различных организмах с использованием рекомбинантных методов. В последнее время прогнозируется, что синтетические аналоги АМП, разработанные с некоторыми модификациями, преодолеют ограничения стабильности, токсичности и активности, связанные с природными АМП. АМП, встречающиеся в природе, содержат от 10 до 50 аминокислот, обладают общим катионным зарядом и являются амфипатическими по своей природе [16].

В борьбе с антибиотикостойчивостью довольно обнадеживающими являются результаты исследования наночастиц (НЧ). Точный механизм действия, посредством которого НЧ оказывают свою антимикробную активность, не до конца выяснен, но исследователи предполагают участие в этом трех процессов: генерации активных форм кислорода, высвобождения ионов металлов и неокислительные механизмы [17]. Данные процессы способствуют нарушению механической целостности мембраны бактерий и/или клеточной стенки; бактерицидному действию ионов, высвобожденных с поверхности НЧ; генерации активных форм кислорода, нарушению процессов клеточного дыхания, энергетических процессов клетки и процессов синтеза ДНК [18].

Перспективными в борьбе с антибиотикорезистентностью бактерий является также использование пробиотиков. Наиболее широко применяемые пробиотики представлены *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*. Пробиотики имеют антимикробную активность по отношению к таким условно-патогенным или патогенным микроорганизмам, как *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. typhimurium*, *B. subtilis* и *P. aeruginosa* [19].

Терапия моноклональными антителами (mAb) также является методом, позволяющим решать проблему устойчивости бактерий к антибиотикам. mAb, разработанные для бактериальных инфекций, нацелены на поверхностно экспонированные антигены или секретируемые токсины, которые сейчас не разрабатываются в качестве мишеней действия антибиотиков, и соответственно, бактерии не смогут выработать механизмы антибиотикорезистентности [20].

В настоящее время существует 14 терапевтических моноклональных антител, находящихся на разных этапах исследования. Трое из них: раксибакумаб, обилтоксаксимаб и безлотоксумаб официально доступны для применения в медицинской практике. Их применение возможно при лечении инфекций, вызванных *Bacillus anthracis* и *Clostridium difficile* [21]. Также ряд моноклональных антител изучается как потенциальные лекарства против бактериальных и вирусных агентов.

В настоящее время ученые активно изучают бактериофаги, иногда называемые фагами, которые представляют собой вирусные частицы. Фаги могут размножаться внутри бактериальной клетки. Бактериофаг паразитирует внутри бактерии, в результате чего внутри нее синтезируются необходимые его компоненты для сборки вирусной частицы в последующем. Преимущество фагов состоит в том, что они не представляют собой опасности для человека и могут быть использованы для лечения инфекционных заболеваний даже у детей. [22].

Одной из основных проблем, с которой сталкиваются ученые при изучении антибиотиков, является плохая проницаемость клеток бактерий для антибиотиков. Разработка систем доставки антимикробных препаратов является перспективным подходом к улучшению проникновения антибиотика во внутриклеточное пространство. Одним из методов борьбы является изучение механизмов доставки железа бактериальными клетками. Синтезированные искусственные аналоги сидерофоров могут быть использованы для обеспечения доставки антибиотиков внутрь бактериальной клетки.

Также уже более 30 лет ведутся исследования по использованию биоразлагаемых наночастиц для улучшения доставки лекарств. Наноинкапсуляция повышает эффективность и действенность противомикробных препаратов, защищая их от деградации, повышая точность нацеливания и увеличивая клеточный захват [23].

Сонодинамическая антимикробная химиотерапия (SACT) основана на синергетическом эффекте ультразвука и химического соединения, называемого «соносенситизатором», в процессе чего звук с частотой менее 20 кГц способен инактивировать микроорганизмы. При данном методе происходит сенситизация целевого участка нетоксичным соносенситизатором, относительно низкоинтенсивным УЗИ и молекулярным кислородом, который может производить микропузырьки посредством процесса акустической кавитации во время взаимодействия между волной УЗИ и клетками-мишенями [24].

Наряду с вышеописанным методом, активно изучается применение наночастиц металлических оксидов [25].

Одним из инновационных методов, перспективных в преодолении антибиотикоустойчивости бактерий, является трансплантация фекальной микробиоты. Данный подход уже был осуществлен в эксперименте и показал обнадеживающие результаты. Чаще всего данный метод рекомендуется для борьбы с размножением в ЖКТ пациента *Clostridium difficile*. При этом эффективность трансплантации фекальной микробиоты составляет 85–90 %. Кроме того, метод был применен для оздоровления кишечной микробиоты с активным ростом энтерококков, устойчивых к ванкомицину [26].

Таким образом, сегодня существует несоответствие между потребностью медицинской отрасли в новых антибактериальных препаратах и снижением темпов поиска и внедрению в практику противомикробных лекарств, что вызывает тревогу у исследователей. Наряду с поиском новых антибиотиков и их продуцентов необходимо искать и другие альтернативы, которые помогут

в борьбе с инфекционными агентами и не вызовут резистентности бактерий к ним.

В рамках мер, направленных на борьбу с устойчивостью бактерий к антибиотикам, необходимо аккумулировать багаж научных знаний, касающихся сведений в областях генной инженерии для поиска маркеров, обеспечивающих различные механизмы инфекционной защиты животных и человека; поиска путей передачи генов устойчивости в бактериальной популяции и путей их нарушения; поиска новых эффективных антимикробных препаратов с иными механизмами действия. Сегодня существующие наиболее эффективные методы борьбы с лекарственной устойчивостью бактерий предполагают использование бактериофагов, а также разработку новых вакцин. Перспективным является применение пептидных молекул, обладающих антибактериальной активностью, которые синтезируются широким кругом организмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Temkin E., Carmeli Y. Zero or more: methodological challenges of counting and estimating deaths related to antibiotic-resistant infections / E. Temkin, Y. Carmeli // *Clinical Infectious Diseases*. — 2019. — V. 69. — №. 11. — P. 2029–2034.
2. Mancuso G. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens / G. Mancuso, A. Midiri, E. Gerace, C. Biondo // *Pathogens*. — 2021. — V. 10. — №. 10. — P. 1310–1320.
3. Efimenko T.A. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens / T.A. Efimenko, L.P. Terekhova, O.V. Efremenkova // *AntibiotKhimioter= Antibiotics and Chemotherapy*. — 2019. — V. 64. — №. 5–6. — P. 64–68.
4. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня — дать шанс на выживание человечества завтра / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21. — №. 4. — С. 310–315.
5. Падейская Е.Н. Некоторые аспекты истории антимикробной терапии / Е.Н. Падейская // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2010. — Т. 12. — №. 4. — С. 353–360.
6. Давидович Н.В. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы) / Н.В. Давидович, Н.Н. Кукалевская, Е.Н. Башилова, Т.А. Бажукова // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2020. — Т. 65. — №. 6. — С. 387–393.
7. Zhang F., Cheng W. The mechanism of bacterial resistance and potential bacteriostatic strategies / F. Zhang, W. Cheng // *Antibiotics*. — 2022. — V. 11. — №. 9. — P. 1215.
8. Шемякин И.Г. Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами / И.Г. Шемякин, В.В. Фирстова, Н.К. Фурсова, И.В. Абаев, С.Ю. Филиппович, С.Г. Игнатов, И.А. Дятлов // *Биохимия*. — 2020. — Т. 85. — №. 11. — С. 1615–1632.
9. Huttner A. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage / A. Huttner, J. Bielicki, M.N. Clements, N. Frimodt-Møller, A. E. Muller, J.P. Pascaud, J.W. Mouton // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2020. — V. 26. — №. 7. — P. 871–879.
10. Zhou P., Hong J. Structure- and ligand-dynamics-based design of novel antibiotics targeting lipid A enzymes LpxC and LpxH in Gram-negative bacteria / P. Zhou, J. Hong // *Accounts of chemical research*. — 2021. — V. 54. — №. 7. — P. 1623–1634.
11. Murugan R. Lantibiotics: an antimicrobial asset in combating aquaculture diseases / R. Murugan, A. Guru, B. Haridevamuthu, G. Sudhakaran, A. Arshad, J. Arockiaraj // *Aquaculture International*. — 2022. — V. 30. — №. 5. — P. 2365–2387.
12. Fernandes A. Properties, classification and applications of lantibiotics from Gram-positive bacteria / A. Fernandes, P. Yadav, O. Nalawade, S. Joshi, R. Jobby // *Lantibiotics as Alternative Therapeutics*. — Academic Press, 2023. — С. 411–425.
13. Simons A. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria / A. Simons, K. Alhanout, R.E. Duval // *Microorganisms*. — 2020. — V. 8. — №. 5. — P. 639–650.
14. Шамова О.В. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями / О.В. Шамова, М.С. Жаркова, А.Н. Чернов, Е.В. Владимирова, М.С. Сухарева, А.С. Комлев, О.Л. Коченда, Д.С. Орлов // *Российский журнал персонализированной медицины*. — 2021. — Т. 1. — №. 1. — С. 146–172.
15. Talapko J. Antimicrobial peptides — Mechanisms of action, antimicrobial effects and clinical applications / J. Talapko, T. Meštrović, M. Juzbašić, M. Tomas, S. Erić, L. HorvatAleksić, S. Bekić, D. Schwarz, S. Matić, M. Neuberg, // *Antibiotics*. — 2022. — V. 11. — №. 10. — P. 1417.
16. Wahab M.A. Silver micro-nanoparticle-based nanoarchitectures: synthesis routes, biomedical applications, and mechanisms of action / M. A. Wahab, L. Luming, M.A. Matin, M.R. Karim, M.O. Aijaz, H.F. Alharbi, R. Haque // *Polymers*. — 2021. — V. 13. — №. 17. — P. 2870.
17. Gómez-Núñez M.F. Nanoparticle-based devices in the control of antibiotic resistant bacteria / M.F. Gómez-Núñez, M. Castillo-López, F. Sevilla-Castillo, O.J. Roque-Reyes, F. Romero-Lechuga, D. Medina-Santos, A.N. Peón // *Frontiers in microbiology*. — 2020. — V. 11. — P. 563821.

18. Лаптев Г.Ю. Геномный и фенотипический потенциал антимикробной активности штамма бактерии *Bacillus megaterium* В-4801 / Г.Ю. Лаптев, Е.А. Йылдырым, Т.П. Дуняшев, Л.А. Ильина, Д.Г. Тюрина, В.А. Филиппова, С.Н. Биконя // Сельскохозяйственная биология. — 2020. — Т. 55. — №. 4. — С. 816–829.
19. Wang H. Anti-bacterial monoclonal antibodies: next generation therapy against superbugs / H. Wang, D. Chen, H. Lu // Applied Microbiology and Biotechnology. — 2022. — V. 106. — №. 11. — P. 3957–3972
20. Raj G. M. et al. Monoclonal antibodies against infectious microbes: so long and too little! / G.M. Raj, R. Priyadarshini, S. Murugesan, M. Adhimoolum // Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders). — 2021. — V. 21. — №. 1. — P. 4–27.
21. Zalewska-Piątek B., Piątek R. Bacteriophages as potential tools for use in antimicrobial therapy and vaccine development / B. Zalewska-Piątek, R. Piątek // Pharmaceuticals. — 2021. — V. 14. — №. 4. — P. 331.
22. Paul M. et al. Dental delivery systems of antimicrobial drugs using chitosan, alginate, dextran, cellulose and other polysaccharides: A review / M. Paul, S.D. Pramanik, R.N. Sahoo, Y.N. Dey, A.K. Nayak // International Journal of Biological Macromolecules. — 2023. — V. 247. — P. 125808.
23. Wang H. Update on nanoparticle-based drug delivery system for anti-inflammatory treatment / H. Wang, Y. Zhou, Q. Sun, C. Zhou, S. Hu, C. Lenahan, W. Xu, Y. Deng, G. Li, S. Tao // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. — 2021. — V. 9. — C. 630352.
24. Fan L. Sonodynamic antimicrobial chemotherapy: An emerging alternative strategy for microbial inactivation / L. Fan, A.I. Muhammad, B.B. Ismail, D. Liu // Ultrasonics Sonochemistry. — 2021. — V. 75. — C. 105591.
25. Невежина А.В., Фадеева Т.В. Перспективы создания антимикробных препаратов на основе наночастиц меди и оксидов меди / А.В. Невежина, Т.В. Фадеева // Acta Biomedica Scientifica. — 2021. — Т. 6. — №. 6–2. — С. 37–50.
26. Marcella C. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020 / C. Marcella, B. Cui, C.R. Kelly, G. Ianiro, G. Cammarota, F. Zhang // Alimentary pharmacology & therapeutics. — 2021. — V. 53. — №. 1. — P. 33–42.

© Решетник Галина Васильевна (reshetnikgv@gmail.com); Шейко Елена Анатольевна (lenasheyko@mail.ru); Сатаева Татьяна Павловна (tanzcool@mail.ru);
Платонова Полина Андреевна (Polia.tarusova@yandex.ru); Гасанов Гусейн Халис (doctorgasanov_86@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»