

УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ: УГРОЗЫ И ПОИСКИ ВЫХОДА

© 2024 г. С. Н. Кочетков^{а, *}

^аИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: snk1952@gmail.com

Поступила в редакцию 20.05.2024 г.

После доработки 05.06.2024 г.

Принята к публикации 05.06.2024 г.

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и, в более широком смысле, к противомикробным препаратам — естественное биологическое явление, создающее серьезные проблемы здравоохранению. Первые случаи массового появления устойчивых штаммов бактерий были отмечены в середине 20 века; с тех пор резистентность регистрируется во всем мире, а в последние два десятилетия все чаще выявляют множественную лекарственную устойчивость. Развитию резистентности способствует злоупотребление антибактериальными средствами, а также выбросы таких средств в окружающую среду. К сожалению, поиск и разработка новых эффективных антибиотиков сокращается, тогда как требуется усиление этой работы, а также поиск альтернативных методов терапии инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: антибиотики, противомикробные препараты, инфекционные заболевания, резистентность

DOI: 10.31857/S0026898424060012, **EDN:** HNDNRK

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность (устойчивость) микроорганизмов к антимикробным препаратам (AntiMicrobial Resistance) вносит значительный вклад в рост заболеваемости и смертности во всем мире и представляет одну из серьезнейших проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, в 2019 г. с устойчивостью бактерий к антимикробным препаратам связаны 4.95 млн смертей по всему миру, а в 1.27 млн случаев такая устойчивость стала непосредственной причиной смерти [1]. Это значительно превышает число смертей от таких инфекций, как ВИЧ/СПИД и малярия, которые в 2019 г. унесли жизни 860000 и 640000 человек соответственно. Медицинские, экономические и социальные последствия устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам, включая рост смертности и финансового бремени, трудно переоценить. Предполагается, что к 2050 году резистентные микроорганизмы будут уносить 10 млн жизней в год — больше, чем онкологические заболевания (<https://www.statista.com/chart/3095/drug-resistant-infections/>). Очевидно, что при разработке новых стратегий лечения инфекционных заболеваний необходимо детально понимать молекулярные механизмы, лежащие в основе резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, равно как

и создавать новые эффективные антимикробные препараты.

Антимикробные препараты играют важную роль в здравоохранении, животноводстве и агрономии. В течение многих десятилетий они успешно использовались для лечения или предотвращения широкого спектра инфекционных заболеваний. Принято считать, что эра антимикробных препаратов началась в 1910 г., когда Пауль Эрлих создал синтетические препараты сальварсан и неосальварсан и применил их для лечения сифилиса. При этом врачи в Греции, Египте и Китае многие столетия назад использовали микроорганизмы, вырабатывающие антибиотики, при инфекционных заболеваниях. Так, следы тетрациклина обнаружены в костях египетских мумий, датируемых 1550 г. до н.э. (<https://www.news-medical.net/health/The-History-of-Antibiotics.aspx>).

Представляется необходимым дать определение антимикробных препаратов и показать различие между антимикробными препаратами и антибиотиками, поскольку зачастую эти понятия неправильно считают синонимами. Представленные в табл. 1 данные, по нашему мнению, вносят ясность в этот вопрос.

Таблица 1. Сравнение понятий “антимикробные препараты” и “антибиотики”

Антимикробные препараты	Антибиотики
Синтетические или природные химические соединения, способные разрушать различные виды микроорганизмов	Химические соединения, продуцируемые микроорганизмами и способные ингибировать рост (бактериостатики) или разрушать (бактерициды) бактерии
Эффективны в отношении бактерий, вирусов, грибов, паразитов, простейших	Эффективны в отношении бактерий
Не все антимикробные агенты являются антибиотиками	Все антибиотики являются антимикробными агентами
Первый антимикробный агент – сальварсан (соединение 606)	Первый антибиотик – пенициллин

Открытие в 1928 г. Александром Флемингом пенициллина – первого коммерчески доступного природного антибиотика, и его введение в практику в 1940-е годы ознаменовало начало “золотого века” антибиотиков, совершивших мировую революцию в лечении бактериальных инфекций. Однако уже в 1942 г. появились сообщения об устойчивости к пенициллину золотистого стафилококка, а затем и у других микробов (Centers for Disease Control and Prevention (2020) About antibiotic resistance. <https://www.cdc.gov/drug-resistance/about.html>).

С этого времени началось “соревнование” между вновь создаваемыми антибиотиками и появлением соответствующих резистентных штаммов микроорганизмов (рис. 1). Следует отметить, что с середины 80-х годов прошлого столетия темпы появления новых антибиотиков постоянно замедлялись главным образом вследствие того, что инвестиции в фармацевтику в основном направлялись на создание других препаратов либо намного более дорогих

(например, противоопухолевых), либо назначаемых пожизненно (например, антигипертензивных, антихолестериновых). Однако вероятность катастрофического возврата ко всем ужасам “доантибиотической” эры вынудила национальные и международные организации, включая ВОЗ, рассматривать проблему резистентности к антибиотикам среди главных рисков здоровью населения.

Новые антибиотики становятся клинически все менее эффективными, поскольку микроорганизмы приобретают устойчивость к ним все быстрее и быстрее. В результате появляются штаммы бактерий, устойчивые практически ко всем антимикробным препаратам. В конце февраля 2017 г. ВОЗ опубликовала список из 12 наиболее антибиотикоустойчивых “приоритетных патогенов” (superbugs), разделенных по уровню потребности в создании новых антибиотиков, эффективных против них, на три группы: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. Этот список должен

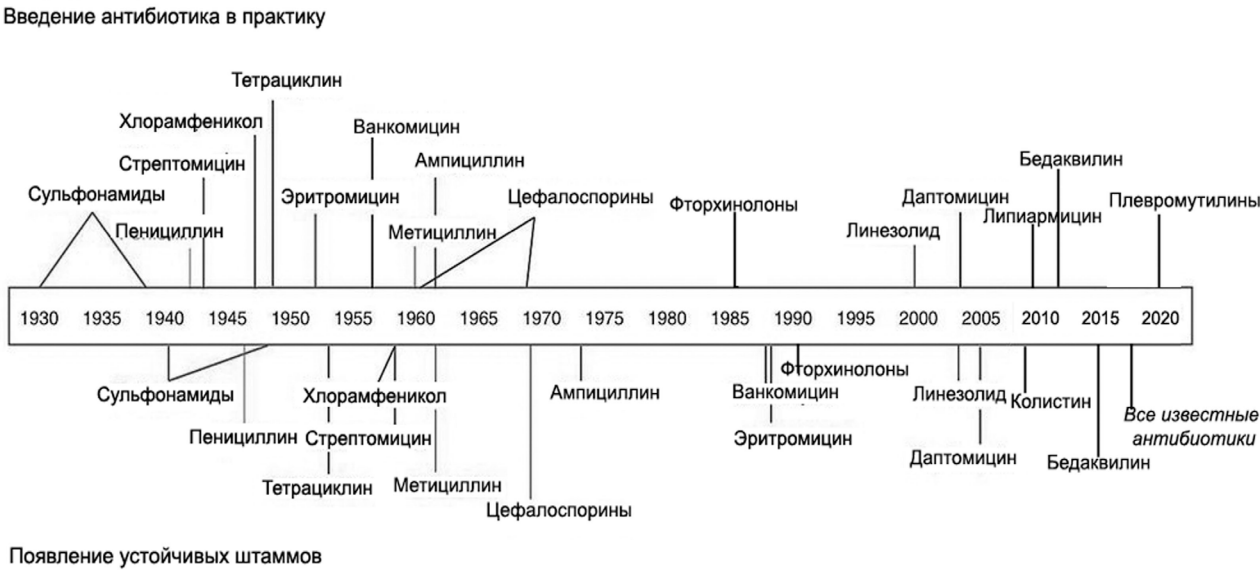


Таблица 2. Особо устойчивые бактерии – приоритеты ВОЗ по потребности в создании новых антибиотиков*

Уровень приоритетности	Патоген
Критический	<i>Acinetobacter baumannii</i> , устойчивость к карбапенемам <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , устойчивость к карбапенемам <i>Enterobacteriaceae</i> , устойчивость к карбапенемам и продукция бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL)
Высокий	<i>Enterococcus faecium</i> , устойчивость к ванкомицину <i>Staphylococcus aureus</i> , устойчивость к метициллину и (частично) к ванкомицину <i>Helicobacter pylori</i> , устойчивость к кларитромицину <i>Campylobacter</i> spp., устойчивость к фторхинолонам <i>Salmonellae</i> , устойчивость к фторхинолонам <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , устойчивость к цефалоспорином и фторхинолонам
Средний	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , нечувствительность к пенициллину <i>Haemophilus influenzae</i> , устойчивость к ампициллину <i>Shigella</i> spp., устойчивость к фторхинолонам

*<https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

стать ориентиром в проведении научно-исследовательских и технологических работ (табл. 2).

В настоящее время накопилось достаточно доказательств, показывающих, что крупнейшим источником и наиболее значительным резервуаром резистентности является окружающая среда. Развитие устойчивости бактерий – это естественный и закономерный процесс. Однако человек значительно ускоряет его своими нерациональными действиями. Можно отметить несколько причин быстрого распространения антибиотикостойчивости у микроорганизмов.

- Необоснованное назначение антибиотиков. Антибиотики следует принимать только при подтвержденной бактериальной инфекции, но зачастую пациенты используют антибиотики при вирусных инфекциях. Назначение антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) – наиболее частая ошибка. 22.04.2024 г Минздрав РФ утвердил стандарт медицинской помощи взрослым при ОРВИ (диагностика и лечение) [<http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202404230009?index=1>], в котором антибиотики исключены из списка препаратов, зарегистрированных для лечения ОРВИ.

- Применение антибиотиков с целью профилактики бактериальных осложнений. Однако доказано, что вероятность развития таких ос-

ложнений практически одинакова как у принимавших, так и у не принимавших антибиотики.

- Неправильный выбор антибиотика. В начале лечения бактериальной инфекции врачу зачастую приходится действовать эмпирически. Препарат назначается практически наугад. Определение возбудителя и его чувствительности к антибиотикам занимает около трех дней, а иногда и больше. Но лечение нужно начинать немедленно, поэтому препараты назначают, исходя из особенностей клинической картины, условий возникновения инфекции (в стационаре, либо дома), учитывая прием антимикробных препаратов незадолго до заболевания и т.д.

- Несоблюдение дозы и кратности приема антибиотика. При лечении антибиотиками следует строго соблюдать назначенную лечащим врачом дозу и кратность приема. Это требуется для поддержания постоянной концентрации препарата в крови. В случае неправильного выбора антибиотика, его дозы, кратности либо длительности приема бактерии не погибнут, а мутируют с возможным образованием устойчивых штаммов.

- Безрецептурная продажа антибиотиков. Возможность приобрести антибактериальные препараты без рецепта усугубляет проблему резистентности. Только врач сможет оценить необходимость назначения препарата, выбрать

подходящую дозу, кратность приема и длительность курса.

- Нецелесообразное использование антибиотиков в сельском хозяйстве. Порядка 50% антибиотиков, производимых в мире, применяются и в сельском хозяйстве — для лечения животных и стимуляции роста, а также с целью увеличения сроков хранения продукции. Применение антимикробных препаратов в этих областях не всегда оправдано.

- Недостаточный контроль инфекций в поликлиниках и больницах, плохая гигиена и санация.

- Отсутствие новых видов антибиотиков и недостаток быстрых методов лабораторного анализа.

Таким образом, возникновение резистентности к антибиотикам в значительной степени обусловлено прямым ответом на злоупотребление антибиотиками в здравоохранении, промышленности и сельском хозяйстве. Почвенные, водные, атмосферные, животные, растительные и искусственные экосистемы являются “домом” для ми-

кробов, которые включают элементы резистентности и генетические средства их мобилизации.

Исследования разнообразия резистентности к антимикробным средствам в окружающей среде подтверждают долгую естественную историю этого явления. Так, сравнение геномов современных изолятов и штаммов, полученных из вечной мерзлоты (возраст 2.7 млн лет), не выявило существенных различий в профилях устойчивости к антибиотикам между древними и современными патогенами [2, 3]. Филогенетический анализ трехмиллионнолетней вечной мерзлоты, полученной на Мамонтовой горе в Сибири, показал, что гены, кодирующие β -лактамазы, присутствуют в плазмиде не менее 1 млн лет [4]. Согласно высказыванию А. Флеминга “Вероятно, не существует химиотерапевтического препарата, на которое в подходящих обстоятельствах бактерии не могут реагировать, каким-то образом приобретая устойчивость (резистентность)” [5].

Резистентность к антибиотикам может быть врожденной или приобретенной (рис. 2a). Врожденная резистентность — самый простой

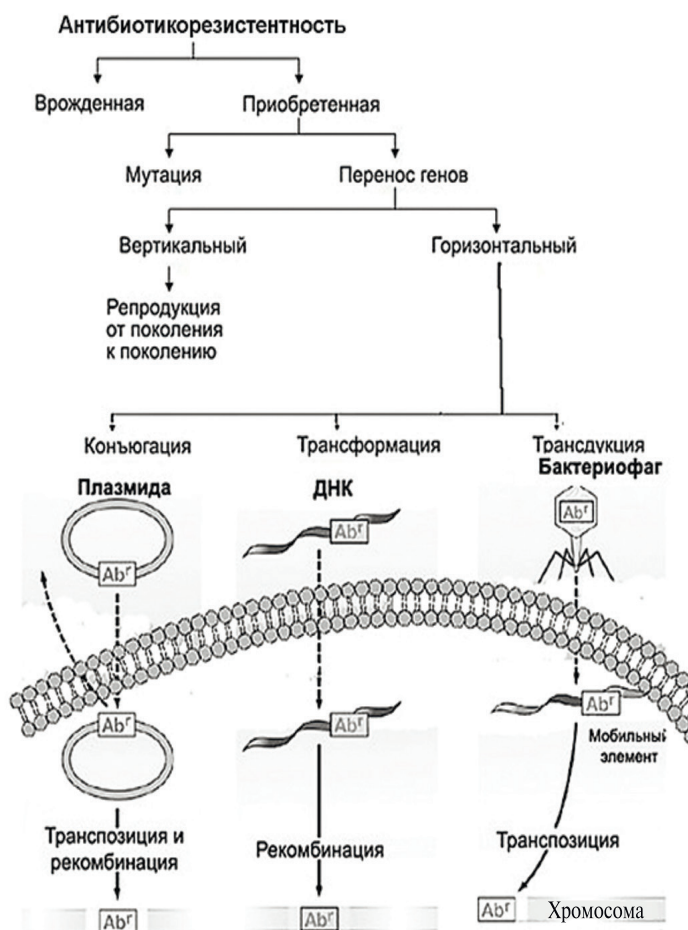


Рис. 2. Антибактериальная резистентность и пути ее приобретения. Ab^r — антибиотикорезистентность.

тип устойчивости — постоянный признак вида, штамма или целой группы бактерий. Врожденная резистентность к определенным группам антибиотиков может быть связана с отсутствием рецептора к антибиотику, низким сродством, непроницаемостью клеточной стенки или выработкой ферментов, модифицирующих/деградирующих антибиотик [6]. Для приобретения резистентности бактерии используют две основные генетические стратегии: мутации в генах, связанных с механизмом действия антибиотика, и приобретение чужеродной ДНК, кодирующей детерминанты устойчивости, посредством горизонтального переноса генов, конъюгации, трансформации или трансдукции (рис. 2б) [7].

Горизонтальный перенос играет важнейшую роль в распространении как известных, так и новых, еще не идентифицированных генов устойчивости, распространяя устойчивость за рамки

конкретных клонов. Тем самым горизонтальный перенос делает гены устойчивости доступными для гораздо большего количества бактерий, в том числе, преодолевая видовой барьер между патогенными и непатогенными бактериями в данной среде обитания микроорганизмов [8]. Горизонтальный перенос генов гораздо более вероятен между филогенетически близкими бактериями, он может индуцироваться такими стресс-факторами, как антибиотики, металлы и биоциды [9, 10]. Таким образом, горизонтальный перенос генов является, пожалуй, важнейшим механизмом приобретения резистентности микроорганизмами [11].

Как известно, действие антибиотиков направлено прежде всего на структуры и процессы в прокариотической клетке-мишени (патогене), имеющие существенные отличия от соответствующих эукариотических аналогов. В настоящее время действие подавляющей части анти-

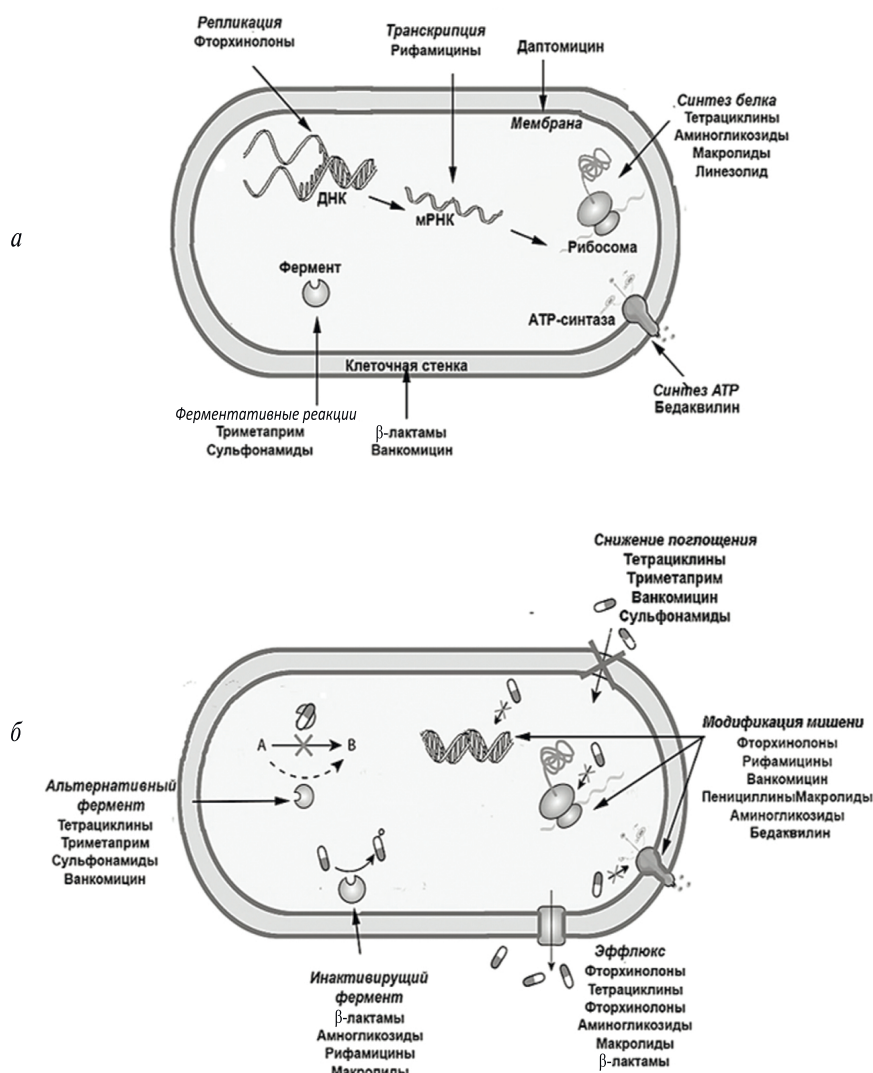


Рис. 3. Мишени действия антибиотиков (а) и основные механизмы резистентности (б) к ним.

биотиков направлено на ограниченное число мишеней (рис. 3а), среди которых синтез клеточной стенки, биосинтез белка, интактность мембраны и некоторые ферменты, в частности, связанные с метаболизмом ДНК/РНК, фолиевой кислоты [12], а также АТР-синтазы (противотуберкулезный антибиотик нового поколения бекваклин [13, 14]).

На основе многочисленных научных исследований, проведенных с середины 20-го века, предложены механизмы, объясняющие резистентность бактерий к антибиотикам. В настоящее время считается, что существует как минимум пять механизмов приобретения устойчивости (рис. 3б), а именно: а) изменение проницаемости бактериальной мембраны через пориновые каналы, что ограничивает доступ противомикробных препаратов к соответствующим сайтам мишеней (например, устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему); б) увеличение эффлюкса (оттока) антибиотика из микробной клетки. Эффлюксные насосы — это мембранные белки, консервативные у многих организмов. Известно пять суперсемейств таких белков: 1) RND (Resistance-Nodulation-Division), 2) SMR (Small Multidrug Resistance), 3) MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion), 4) MFS (Major Facilitator Superfamily), 5) ABC (ATP-binding Cassette). *P. aeruginosa* приобретает множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) вследствие мутаций в регуляторных эффлюксных белках; в) ферментативная модификация или деградация антибиотика (β-лактамазы, разрушающие лактамные антибиотики; г) возникновение метаболических путей, альтернативных путям, которые ингибируются препаратом; д) мутации (модификации) мишеней антибиотиков [12]. Например, мутаций гена *erm* у стрептококков групп С и G предотвращают связывание макролидных и линкозамидных антибиотиков и стрептограмина В с рибосомой [15].

Своеобразным типом резистентности является образование биопленок. Биопленка, хорошо известная как “слизь”, представляет собой прикрепленное к поверхности сообщество микроорганизмов. Считается, что 95–99% всех микроорганизмов в естественной среде существуют в виде биопленки. [16]. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием ряда факторов, включая клеточное распознавание мест прикрепления к поверхности и наличие питательных или агрессивных веществ, кислорода и т.д. Биопленки в целом более устойчивы к противомикробным средствам, чем свободноживущие бактерии. Фактором, способствующим устойчивости биопленки, считается неспособность антибактериальных агентов быстро проникнуть во все участки пленки. В режиме образования биопленки поведение

клетки изменяется, что обусловлено регуляцией экспрессии генов [17, 18].

Важным путем возникновения и распространения антибиотикорезистентности является образование в микробной популяции малочисленной (0.01–1%) субпопуляции клеток-персистеров, обладающих множественной лекарственной толерантностью, т.е. выживающих, но не размножающихся в присутствии антибиотиков [19]. Персистеры это не мутанты, а, скорее, фенотипические варианты дикого типа, которые образуются независимо от присутствия антибиотика или другого стрессора как выработанная в ходе эволюции конститутивная форма выживания популяции [20]. Для персистеров характерна толерантность к широкому кругу антибактериальных препаратов, с чем в значительной степени связана неспособность антибиотиков полностью искоренить инфекции. Основным свойством персистеров считается их способность выживать в присутствии летальных доз антибиотиков и ревертировать к пролиферации в свежей среде с образованием популяции, подобной родительской, состоящей преимущественно из чувствительных к антибиотикам клеток и малочисленной субпопуляции персистеров [21]. Персистеры были открыты в 1944 г. [22], но прогресс в их изучении наметился только в последние годы, что связано, главным образом, с трудностями выделения этих “неуловимых” клеток из популяции дикого типа.

В табл. 3 суммированы данные о механизмах действия основных классов антибиотиков и механизмах образования резистентности к ним.

Из приведенных данных видно, что разработка новых противомикробных средств и новых методик лечения инфекционных заболеваний является одной из насущных проблем здравоохранения. Ситуацию усугубляет снижение количества новых антимикробных препаратов, вызванное отсутствием жизнеспособного рынка, проблемы доступа — финансовые и практические, а также качество существующих препаратов. Поиск новых антибиотиков и разработка лекарств на их основе — весьма затратный процесс — от 800 млн до 1 млрд долларов необходимо, чтобы вывести на рынок новый препарат, и более 10 лет для того, чтобы он поступил в клинику [23]. Следует отметить также, что прямая замена противомикробных препаратов предлагает лишь краткосрочное решение, откладывая развитие резистентности на некоторое время. В связи с этим в настоящее время успешно реализуются стратегии преодоления устойчивости к антибиотикам, основанные на альтернативных подходах.

Таблица 3. Основные классы антибиотиков, основные мишени и механизмы резистентности*

Класс антибиотика (примеры)	Механизм действия	Механизм резистентности
<i>Мишень — клеточная стенка</i>		
β-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, цефамицины, карбапенемы, монобактамы)	Ингибирование пенициллинсвязывающих белков, сшивающих пептидные цепи в пептидогликане клеточной стенки, что приводит к лизису клетки	Продукция β-лактамаз; модификация пенициллинсвязывающих белков; пониженная проницаемость, увеличение эффлюкса
Гликопептиды (ванкомицин)	Ингибирование синтеза пептидогликана клеточной стенки путем связывания с <i>D</i> -аланил- <i>D</i> -аланином в пептидной цепи	Нативная резистентность грамотрицательных клеток из-за непроницаемой внешней мембраны; в грамположительных клетках ферменты могут модифицировать и гидролизовать предшественники пептидогликана; мутации, приводящие к утолщению мембраны и низкой проницаемости
<i>Мишень — генетический аппарат клетки</i>		
Хинолоны и фторхинолоны (ципрофлоксацин)	Ингибируют ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, которые участвуют в суперспирализации, разрыве и лигировании цепей ДНК	Мутации ДНК-гиразы или топоизомеразы IV; эффлюкс хинолонов или белков, защищающих указанные ферменты
Рифамицины (рифампицин)	Ингибируют транскрипцию путем связывания с РНК-полимеразой	Мутации субъединицы РНК-полимеразы RpoB; ферментативное рибозилирование или инактивация рифампицина
<i>Мишень — рибосома</i>		
Аминогликозиды (стрептомицин)	Взаимодействие с 30S субъединицей рибосомы, приводящее к неправильному считыванию и/или укорачиванию белков и гибель клеток	Ферменты, модифицирующие аминогликозиды; мутации в гене 16S рРНК; метилазы рибосом; уменьшение поглощения и/или увеличение эффлюкса
Тетрациклины (тетрациклин)	Ингибирование трансляции путем связывания с 16S рРНК 30S субъединицы рибосомы, предотвращая связывание тРНК с 30S в А-сайте	Эффлюкс; белок-опосредованная защита рибосом; мутации в рибосоме; ферментативная инактивация препарата
Линкозамиды (клиндамицин) и стрептограммины (далфопристин)	Воздействие на 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы; вызывают укорачивание пептидных цепей	Метилтрансферазы, модифицирующие 23S рРНК182; экспрессия белков, инактивирующих линкозамиды и стрептограммины; эффлюкс
Макролиды (азитромицин, эритромицин)	Воздействие на 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы; вызывает укорачивание пептидных цепей	рРНК-метилтрансферазы, метилирующие 23S рРНК; мутации в рибосоме; эффлюкс; макролидные фосфотрансферазы и эстеразы; защита рибосомы с помощью белков АТР-связывающей кассеты F (ABC-F)
Оксазолидиноны (линезолид)	Ингибируют трансляцию путем связывания с 23S рРНК 50S субъединицы и предотвращают образование функциональной субъединицы 70S	Модификации 23S рРНК, например, метилтрансферазами; защита рибосомы посредством белков ABC-F
Фениколы (хлорамфеникол)	Ингибирование трансляции, посредством связывания с сайтом А 50S субъединицы рибосомы	Мутации в 23S рРНК 50S субъединицы; ферментативная инактивация посредством ацетилтрансферазы

Окончание таблицы 3

Класс антибиотика (примеры)	Механизм действия	Механизм резистентности
<i>Мишень — клеточная мембрана</i>		
Катионные пептиды (колистин)	Связывание с липидом А в липополисахариде; увеличение проницаемости внешней мембраны, что вызывает гибель клеток	Модификация или удаление липида А
Липопептиды (даптомицин)	Встраивание в клеточную мембрану, снижение способности синтеза АТФ и последующая гибель клеток	Утолщение и увеличение положительного заряда клеточной стенки; уменьшение деполаризации мембраны, индуцированное липопептидами ⁵
<i>Мишень — метаболизм фолиевой кислоты</i>		
Сульфонамиды (сульфаметизол)	Блокируют синтез дигидрофолиевой кислоты, ингибируя дигидроптероатсинтазу и останавливая рост клеток	Мутации в гене дигидроптероатсинтазы
Пиримидины (триметоприм)	Блокируют синтез тетрагидрофолата путем ингибирования дигидрофолатредуктазы	Модификация или появление новых генов дигидрофолатредуктазы; эффлюкс
<i>Мишень — ингибирование АТФ-синтазы микобактерий</i>		
Диарилхинолины (бедаквилин)	Ингибирование АТФ-синтазы микобактерий	Мутации в С-субъединице АТФ-синтазы (ген <i>atpE</i>), эффлюкс

*Примечание. Жирным выделены препараты, оказывающие, главным образом, бактерицидное действие, курсивом — бактериостатическое.

• Известно, что некоторые металлы обладают противомикробным действием, поэтому металлические наночастицы могут влиять на выживаемость бактерий. Например, наночастицы серебра вызывают физический стресс бактериальных клеток. Другие данные свидетельствуют о том, что галлий может эффективно влиять на метаболизм бактерий, прерывая поглощение бактериями ионов металлов [24], что, в свою очередь, влияет на *P. aeruginosa*, образующую биопленки *in vitro*. Однако токсичность металлических наночастиц и узкий спектр их активности в целом остаются проблемой [25].

• Ряд исследований свидетельствует о том, что генетически модифицированные бактерии могут служить средством уничтожения патогенных бактерий. Так, модифицированные клетки *Escherichia coli* способны секретировать антимикробные пептиды в ответ на молекулы *quorum-sensing*, выделяемые *P. aeruginosa*. Эти антимикробные пептиды способны разрушать биопленки *P. aeruginosa*, что указывает на потенциальную возможность использования специально разработанных “бактерий-хищников” в борьбе с важными патогенами [26].

• Еще один вариант — непосредственное применение антимикробных пептидов. Эти соединения синтезируются на рибосоме и высту-

пают ключевыми молекулярными факторами врожденного иммунитета животных, растений и грибов, а также выполняют защитную и коммуникативную функции у бактерий [27, 28]. Антимикробные пептиды в перспективе могут оказаться весьма эффективными в борьбе с резистентными микроорганизмами, поскольку обладают такими свойствами, как широкий спектр антимикробной активности, быстрота действия, синергизм с конвенциональными антибиотиками, наличие внутриклеточных мишеней и др., приводящими к низкой вероятности развития резистентности [29]. Например, пексиганан, природный пептид, выделенный из кожи африканской когтистой лягушки, эффективно уничтожает как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии [30].

• Перспективным представляется и восстановление антибактериальной активности клинически важных антибиотиков, утративших эффективность вследствие резистентности бактерий. Неантибиотические соединения, восстанавливающие чувствительность устойчивых патогенов, называются потенциаторами, или адъювантами антибиотиков. Потенциаторы работают только в сочетании с антибиотиками и повышают их эффективность против устойчивого патогена. Механизмы действия потенциаторов весьма

разнообразны, они включают прямое ингибирование ферментов резистентности или эффлюксных насосов, увеличение проницаемости мембран или снижение стабильности и распространения плазмид, несущих гены резистентности [31].

• Весьма привлекательной представляется фаготерапия [32, 33]. СССР был пионером развития этого направления [34]. В ряде стран фаготерапия применяется уже давно; существуют специальные центры фаготерапии. Известны два основных направления фаготерапии (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899282/>). Первое основано на применении стандартных препаратов, в рамках второго вирусы подбирают индивидуально для каждого конкретного пациента. Однако несмотря на привлекательность этого подхода, на пути его реализации имеются значительные препятствия. Одной из проблем является валидация качества препаратов, поскольку комбинации фагов или фаговых коктейлей часто непостоянны. Стабильность фагов и их антибактериальные свойства также требуют постоянной валидации. Тем не менее, фаготерапия интенсивно развивается, в настоящее время в России зарегистрировано 16 лекарственных препаратов на основе бактериофагов.

• Все большее внимание уделяется созданию вакцин. За последние 50 лет вакцины против возбудителей инфекционных заболеваний оказали огромное влияние на здоровье человека, эффективно контролируя, а в некоторых случаях искореняя многие заболевания как вирусные (оспа, корь и полиомиелит), так и бактериальные (дифтерия и столбняк), которые были причиной большого количества смертей и инвалидизации в 20 веке. Вакцины обладают рядом преимуществ перед антимикробными препаратами. Во-первых, они могут предотвратить заражение как устойчивыми, так и чувствительными к антибиотикам бактериями. Во-вторых, вакцины способны обеспечить коллективный иммунитет, защищая непривитых за счет сокращения передачи возбудителей инфекции. В-третьих, антибиотики часто назначают при вирусных инфекциях, чтобы предотвратить любые потенциальные вторичные последствия, вызванные бактериальной инфекцией. Программы вакцинации могут предотвращать развитие вирусной инфекции (хотя следует отметить, что вирусы, как правило, лучше сопротивляются вакцинации в связи с более высокой скоростью мутирования), в результате чего можно впоследствии снижать дозу антибиотиков и, тем самым, бороться с ростом антибиотикорезистентности.

Применение вакцин также осложняется аллергическими реакциями, в том числе анафилактическим шоком. Тем не менее, вакцины потенциально являются одним из основных средств ограничения антибиотикорезистентности, они имеют огромный потенциал для снижения использования антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве [35].

Сказанное выше отнюдь не умаляет роль антибиотиков и других антимикробных препаратов, которые, несмотря на серьезные угрозы развития резистентности, остаются препаратами первой линии при наиболее опасных инфекционных заболеваниях. Поиск новых антимикробных средств, а также восстановление активности клинически важных антибиотиков остается, на наш взгляд, магистральным путем развития фармацевтики.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 23-14-00106).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. **399**(10325), 629–655.
2. Jacoby G.A. (2017) History of drug-resistant microbes. In: *Antimicrobial Drug Resistance*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, pp. 3–8.
3. Perry J., Waglechner N., Wright G. (2016) The pre-history of antibiotic resistance. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **6**, a025197.
4. Barlow M., Hall B.G. (2002) Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J. Mol. Evol.* **55**, 314–321.
5. Sir Alexander Fleming – Nobel Lecture – Nobel-Prize.org.” n.d. Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>
6. Urban-Chmiel R., Marek A., Stepień-Pyśniak D., Wiczorek K., Dec M., Nowaczek A., Osek J. (2022) Antibiotic resistance in bacteria – a review. *Antibiotics*. **11**, 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
7. Munita J.M., Arias C.A. (2016) Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol. Spectr.* **4**, 1–37.
8. Martinez J.L. (2011) Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* **2**, 265.
9. Jutkina J., Marathe N.P., Flach C.F., Larsson D.G.J. (2018) Antibiotics and common antibacterial biocides

- stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Sci. Total Environ.* **616–617**, 172–178.
10. Zhang Y., Gu A.Z., He M., Li D., Chen J. (2017) Subinhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera. *Environ. Sci. Technol.* **51**, 570–580.
 11. Kumar M., Sarma D.K., Shubham S., Kumawat M., Verma V., Nina P.B., Devraj J.P., Kumar S., Singh B., Tiwari R.R. (2021) Futuristic non-antibiotic therapies to combat antibiotic resistance: a review. *Front. Microbiol.* **12**, 609459.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.609459>
 12. Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. (2022) Антибиотики и родственные соединения. Москва: Лаборатория знаний.
 13. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M., Patientia R., Rustomjee R., Page-Shipp L., Pistorius C., Krause R., Bogoshi M., Churchyard G., Venter A., Allen J., Palomino J.C., De Marez T., van Heeswijk R.P., Lounis N., Meyvisch P., Verbeeck J., Parys W., de Beule K., Andries K., Mc Neeley D.F. (2009) The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **360**(23), 2397–2405.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808427>
 14. Biukovic G., Basak S., Manimekalai M.S., Rishikesan S., Roessle M., Dick T., Rao S.P., Hunke C., Gruber G. (2013) Variations of subunit e of the *Mycobacterium tuberculosis* F1Fo ATP synthase and a novel model for mechanism of action of the tuberculosis drug TMC207. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 168–176.
 15. Van Hoek A.H., Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts A.P., Aarts H.J. (2011) Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front. Microbiol.* **2**, 203.
<https://doi.org/10.1016/j.totert.2023.100068>
 16. Rather M.A., Gupta K., Mandal M. (2021) Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz. J. Microbiol.* **52**, 1701–1718.
<https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>
 17. Jamal M., Tasneem U., Hussain T., Andleeb S. (2015) Bacterial biofilm: its composition, formation and role in human infections. *Res. Rev. J. Microbiol. Biotechnol.* **4**, 1–153.
 18. Lohse M.B., Gulati M., Johnson A.D., Nobile C.J. (2018) Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* **16**, 19–31.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.107>
 19. Lewis K. (2010) Persister cells. *Annu. Rev. Microbiol.* **64**, 357–372.
 20. Keren I., Kaldalu N., Spoering A., Wang Y., Lewis K. (2004) Persister cells and tolerance to antimicrobials. *FEMS Microbiol. Lett.* **230**, 13–18.
 21. Balaban N.Q., Helaine S., Lewis K., Ackermann M., Aldridge B., Andersson D.I., Brynildsen M.P., Bumann D., Camilli A., Collins J.J., Dehio C., Fortune S., Ghigo J.M., Hardt W.D., Harms A., Heinemann M., Hung D.T., Jenal U., Levin B.R., Michiels J., Storz G., Tan M.W., Tenson T., Van Melderen L., Zinkernagel A. (2019) Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nat. Rev. Microbiol.* **17**, 441–448.
 22. Bigger J. (1944) Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilization. *Lancet.* **244**, 497–500.
 23. Yahav D., Shepshelovich D., Tau N. (2021) Cost analysis of new antibiotics to treat multidrug-resistant bacterial infections: mind the gap. *Infect. Dis. Ther.* **10**, 621–630.
 24. Minandri F., Bonchi C., Frangipani E., Imperi F., Visca P. (2014) Promises and failures of gallium as an antibacterial agent. *Future Microbiol.* **9**(3), 379–397.
 25. Lemire J.A., Harrison J.J., Turner R.J. (2013) Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets, and applications. *Nat. Rev. Microbiol.* **11**(6), 371–384.
 26. Hwang I.Y., Tan M.H., Koh E., Ho C.L., Poh C.L., Chang M.W. (2014) Reprogramming microbes to be pathogen-seeking killers. *ACS Synth Biol.* **3**(4), 228–237.
 27. Zasloff M. (2002) Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* **415**, 389–395.
<https://doi.org/10.1038/415389a>
 28. Peters B.M., Shirtliff M.E., Jabra-Rizk M.A. (2010) Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? *PLoS Pathog.* **6**, e1001067.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001067>
 29. Сафронова В.Н., Болосов И.А., Пантелеев П.В., Баландин С.В., Овчинникова Т.В. (2023) Терапевтический потенциал и перспективы применения антимикробных пептидов в эпоху глобального распространения антибиотикорезистентности. *Биоорг. химия.* **49**(3), 243–258.
 30. Flamm R.K., Rhomberg P.R., Simpson K.M., Farrell D.J., Sader H.S., Jones R.N. (2015) In vitro spectrum of pexiganan activity when tested against pathogens from diabetic foot infections and with selected resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* **59**(3), 1751–1754.
 31. Chawla M., Verma J., Gupta R., Das B. (2022) Antibiotic potentiators against multidrug-resistant bacteria: discovery, development, and clinical relevance. *Front. Microbiol.* **13**, 887251.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.887251>
 32. Reardon S. (2014) Phage therapy gets revitalized *Nature.* **510**(7503), 15–16.
<https://doi.org/10.1038/510015a>
 33. Летаров А.В. (2019) Современные концепции биологии бактериофагов. М.: ДеЛи.
 34. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. (2012) Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекуляр. генетика, микробиол. и вирусол.* **37**(3), 103–112.
 35. Mustefa Ame M., Mume D. (2023) Review on the global public health issue of antibiotic resistance and potential solutions. *Publ. H Open. Acc.* **7**(1), 000233.

Antibiotic Resistance: Threats and Search for an Escape**S. N. Kochetkov^{1, *}***¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy
of Sciences Institute, Moscow, 119991 Russia***e-mail: snk1952@gmail.com*

Antibiotic and, more broadly, antimicrobial resistance is a naturally occurring biological phenomenon and a major public health problem. The first cases of mass emergence of drug-resistant strains of bacteria were observed in the mid-20th century; Since then, cases of resistance have been reported worldwide, and in the last two decades, multiple bacterial resistance has been increasingly reported. Factors contributing to the development of bacterial resistance include the overuse of antibacterial agents in humans or livestock and the release of antibacterial agents into the environment. Unfortunately, the development of new effective antibiotics is declining, which requires strengthening this work, as well as the search for alternative methods of treating infectious diseases.

Keywords: antibiotics, antimicrobials, resistance, environment