



Дадонова Е.Д.<sup>1</sup>, Шелковая А.С.<sup>2</sup>✉, Ефимова А.И.<sup>3</sup>, Курбанов А.М.<sup>4</sup>, Дерябин М.Э.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

<sup>2</sup> Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

<sup>3</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

## Преодоление антибиотикорезистентности: новые стратегии в лечении инфекционных заболеваний

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Дадонова Е.Д., Шелковая А.С., Ефимова А.И.; сбор и обработка материала – Курбанов А.М., Дерябин М.Э.; статистическая обработка данных – Шелковая А.С., Ефимова А.И.; написание текста – Дерябин М.Э., Курбанов А.М.; редактирование – Дадонова Е.Д.

Подана: 22.04.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: shelkovaya.a@rambler.ru

### Резюме

Антибиотикорезистентность представляет собой нарастающую проблему в медицине, ограничивая эффективность лечения инфекционных заболеваний и увеличивая риск осложнений и смертности. Традиционные антибактериальные препараты становятся все менее эффективными из-за постоянного эволюционного давления на бактерии, которые развивают механизмы сопротивления. В результате возникает необходимость в поиске новых стратегий лечения, которые могли бы преодолеть данную проблему и обеспечить эффективную терапию инфекционных заболеваний. В свете этой ситуации исследователи обращают внимание на различные альтернативные подходы, такие как использование геномной инженерии для разработки новых антибактериальных препаратов, а также на поиск методов, направленных на подавление механизмов резистентности бактерий. Это включает в себя исследования в области иммунотерапии, фаготерапии, разработку новых противовирусных и антибактериальных препаратов и другие инновационные подходы, которые могут помочь преодолеть вызов антибиотикорезистентности и обеспечить эффективное лечение инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, инфекционные заболевания, эволюция, геномная инженерия, иммунотерапия, фаготерапия, противовирусные препараты, антибактериальные препараты, инновационные подходы

Ekaterina D. Dadonova<sup>1</sup>, Anna S. Shelkovaya<sup>2</sup> ✉, Anastasia I. Efimova<sup>3</sup>, Ali M. Kurbanov<sup>4</sup>, Mikhail E. Deryabin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

<sup>2</sup> Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>3</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>4</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

## Overcoming Antibiotic Resistance: New Strategies in the Treatment of Infectious Diseases

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study – Dadonova E., Shelkovaya A., Efimova A.; collection and processing of material – Kurbanov A., Deryabin M.; statistical processing of data – Shelkovaya A., Efimova A.; writing of the text – Deryabin M., Kurbanov A.; editing – Dadonova E.

Submitted: 22.04.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: shelkovaya.a@rambler.ru

### Abstract

Antibiotic resistance poses a growing problem in medicine, limiting the effectiveness of treating infectious diseases and increasing the risk of complications and mortality. Traditional antibiotics are becoming less effective due to constant evolutionary pressure on bacteria, which develop resistance mechanisms. As a result, there is a need to search for new treatment strategies that could overcome this problem and provide effective therapy for infectious diseases. In light of this situation, researchers are focusing on various alternative approaches, such as using genome engineering to develop new antibiotics, as well as searching for methods aimed at suppressing bacterial resistance mechanisms. This includes research in the field of immunotherapy, phage therapy, the development of new antiviral and antibacterial agents, and other innovative approaches that can help overcome the challenge of antibiotic resistance and provide effective treatment for infectious diseases.

**Keywords:** antibiotic resistance, infectious diseases, evolution, genome engineering, immunotherapy, phage therapy, antiviral agents, antibacterial agents, innovative approaches

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Число инфекционных заболеваний в мире постоянно растет [1] и требует рационального подхода к назначению антибактериальной терапии (АБП) с учетом спектра их активности. В то же время антибиотикорезистентность (АР) является одной из острых проблем современной медицины.

Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), АР представляет угрозу здоровью и безопасности человеческой популяции, увеличивая как смертность, так и расходы на здравоохранение. Примерно 700 000 человек умирают [1, 2] ежегодно из-за бактериальных инфекций, устойчивых к АБП,

и предполагается, что к 2050 году этот показатель может возрасти до 10 миллионов человек в год. Помимо человеческих жертв, АР также угрожает достижениям в медицинской хирургии, онкологии и уходе за критически больными пациентами.

Однако с развитием науки и технологий появляются новые стратегии преодоления АР. Геномные технологии позволяют идентифицировать гены, ответственные за устойчивость к антибиотикам, и разрабатывать новые лекарственные препараты, целенаправленно ориентированные на эти гены. Иммуноterapia и фаготерапия предлагают альтернативные подходы, основанные на укреплении иммунной системы и использовании бактериофагов для уничтожения резистентных к антибиотикам бактерий.

В настоящий момент существуют программы управления применением антимикробных препаратов (АМП) [2], целью которых является оптимизированное использование АБП, а именно выбор корректного препарата и дозы, продолжительности терапии без ущерба в лечении. Данные программы внедрены в практику многих стран [1, 2]. Благодаря этому сейчас существуют как внутренние национальные системы эпидемиологического наблюдения за АР, так и глобальные многонациональные системы, охватывающие несколько стран, в том числе: GLASS (Глобальная система надзора за АР), CAESAR (Система эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Центральной Азии и Восточной Европе), EARS-Net (Европейская система по наблюдению за АР), ReLAVRA (Латиноамериканская сеть по наблюдению за АР) [3].

В данной статье будут рассмотрены последние достижения в области преодоления АР и новые стратегии в лечении инфекционных заболеваний, которые могут помочь преодолеть эту глобальную угрозу здоровью.

### **Основная часть**

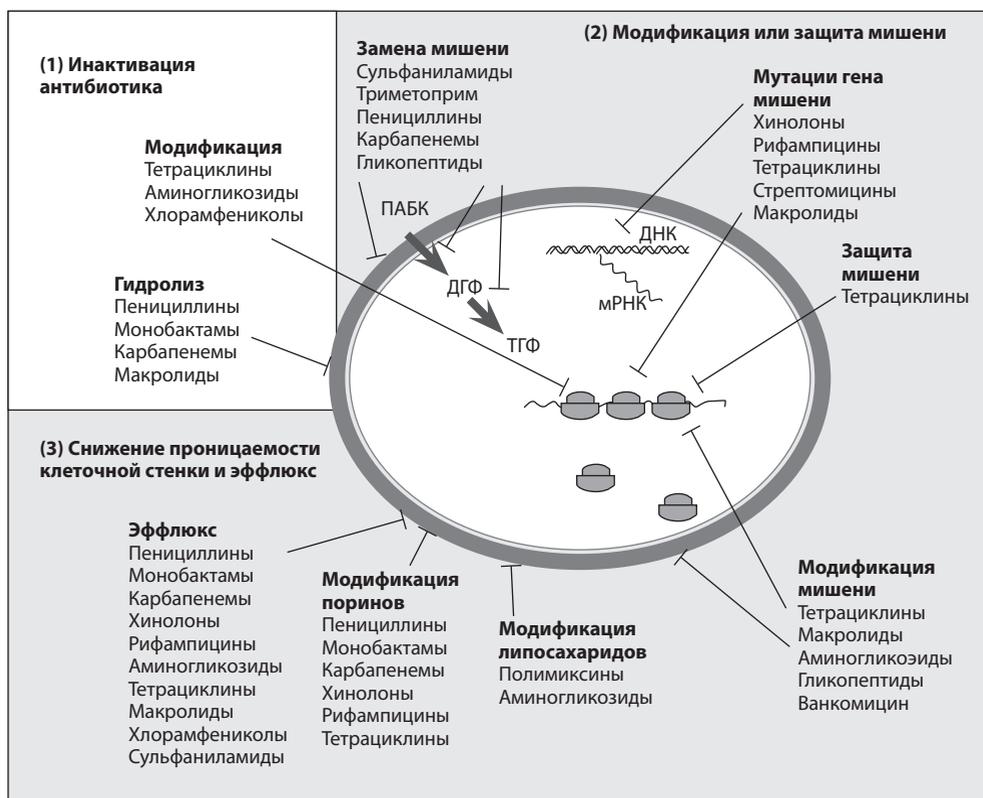
АР с каждым годом становится все менее управляемой. Причинами [3] являются следующие факторы:

- отсутствие новых молекул АБП, которые необходимы для терапии в том числе и внутригоспитальных инфекционных заболеваний, которые чаще всего вызваны «супербактериями», обладающими панрезистентностью ко всем известным АБП;
- высокие экономические затраты – для разработки и клинических исследований новых молекул АБП фармкомпаниям необходимо значительное количество денежных средств;
- нерациональное использование АБП – назначение без показаний, самолечение, нарушение продолжительности лечения.

Различают АР микроорганизмов двух типов: первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишени для лекарственного вещества, непроницаемостью мембраны клетки, ферментативной активностью возбудителя; и вторичную, приобретенную.

Первичная возникает вследствие отбора микроорганизмов при действии АБП, либо за счет возникновения хромосомной мутации или мутации ДНК-плазмид, либо за счет горизонтального переноса гена устойчивости.

Приобретенная устойчивость – штаммоспецифический признак, т. е. разные бактерии могут обладать разными механизмами устойчивости к одинаковым АБП [4] (см. рисунок).



**Примеры бактериальной устойчивости к действию АБП [4]  
Examples of bacterial resistance to the action of antibiotics [4]**

Особую озабоченность ученых вызывают инфекции, которые в 2009 году Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) выделило как ESCAPE-патогены [5], так как они ускользают от воздействия АБП. Данную группу патогенов представляют бактерии *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину (VRE), *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину (MRSA), *Klebsiella spp.*, продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра (ESBL). В 2017 году IDSA уже сообщало о 12 особо опасных для человека АР-бактериях [5, 6]. По степени опасности данные патогены были разделены на три группы: критический, высокий и средний (см. таблицу), в зависимости от того, насколько осуществимо лечение вызываемой ими инфекции [6].

Для микроорганизмов, которые обладают АР ко всем АБП, есть специальный термин – «супербактерия» (superbug) [7]. К супербактериям относят внутрибольничные штаммы. АР данных микроорганизмов обусловлена приобретением генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость. Супербактерии, в отличие от остальных, имеют фермент металло-β-лактамазу-1 Нью-Дели (NDM1) [7, 8].

**АР бактерий, представляющих угрозу жизни человека [6]  
AR of bacteria posing a threat to human life [6]**

| Штаммы бактерий                      | Инфекции, вызванные данными штаммами   | Антибиотики, к которым выражена устойчивость   |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Критический уровень опасности</b> |  |  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>       | Пневмония, сепсис  | Все или почти все АБП, включая карбапенемы   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>        | Пневмония, инфекции мочевыводящих путей и крови (при использовании катетеров)                              | Все или почти все АБП, включая аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны и карбапенемы                     |
| Enterobacteriaceae                   | Госпитальные инфекции  | Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы  |
| <b>Высокий уровень опасности</b>     |  |  |
| <i>Enterococcus faecium</i>          | Госпитальные инфекции, включая инфекции крови и мочевых путей при хирургических вмешательствах             | Мультирезистентность, в том числе к ванкомицину  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>         | Кожные и раневые инфекции, пневмония   | Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк (VRSA) |
| <i>Helicobacter pylori</i>           | Гастрит, язвенная болезнь желудка и аденокарцинома желудка   | Кларитромицин, левофлоксацин   |
| <i>Campylobacter</i>                 | Диарея (часто с кровью), лихорадка   | Азитромицин, ципрофлоксацин  |
| <i>Salmonella</i> spp.               | Диарея (иногда с кровью), лихорадка, сепсис  | Цефтриаксон, ципрофлоксацин  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>         | Гонорея, воспаление уретры, шейки матки, прямой кишки  | Цефалоспорины, азитромицин, тетрациклин  |
| <b>Средний уровень опасности</b>     |  |  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>      | Бактериальная пневмония, менингит, инфекции уха, сепсис  | Пенициллин, АБП группы эритромицина  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>        | Поражение органов дыхания, центральной нервной системы (WYC), развитие гнойных очагов в органах и системах | Ампициллин   |
| <i>Shigella</i> spp.                 | Диарея (иногда с кровью), лихорадка и боли в животе, реактивный артрит                                     | Ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, азитромицин  |

Энзим обеспечивает резистентность к одному из наиболее действенных классов антибиотиков – карбапенемам. Можно говорить о том, что каждый десятый штамм бактерий, несущих ген фермента NDM1, обладает дополнительным, пока не расшифрованным набором генов, обеспечивающим панрезистентность [8]. Ни один АБП не способен воздействовать на этот микроорганизм ни бактерицидно, ни даже бактериостатически. Вероятность передачи гена NDM1 от бактерии к бактерии велика, так как он обнаружен в плазидах – дополнительных внехромосомных носителях генетической информации [8].

Бактерий, включившихся в процесс передачи гена NDM1, становится все больше, так как механобиологические технологии очистки сточных вод не могут полностью удалить генетический материал, представленный NDM1. Авторы работы [9] показали, что штаммы VRE и MRSA присутствуют на каждом этапе процесса очистки сточных вод и, что наиболее важно, в конечных стоках. Более того, различные отсеки на станциях очистки сточных вод могут содержать субингибирующие концентрации АБП,

которые оказывают селекционное давление на микробные сообщества, что приводит к мутациям в микробиоме сточных вод [9]. Можно сделать вывод, что обычные очистные сооружения не только не устраняют АР бактерии, но и из-за селективного давления и латерального переноса генов увеличивают их содержание в конечных стоках.

Еще одной причиной для возникновения АР является тот факт, что для производства животного белка во всем мире долгое время использовали АБП в субтерапевтических концентрациях [10]. АБП использовались для стимулирования роста и сокращения времени выхода на рынок, а также для предотвращения возможных заболеваний. В последние годы более половины АБП, используемых в животноводстве, принадлежали к тем же классам, что и препараты, используемые в медицине для человека [11]. Присутствие VRA штаммов энтерококков у людей, которые впервые поступают в больницу (ранее не были госпитализированы) и не принимали АБП, предполагает, что эти штаммы могли быть переданы алиментарно в результате использования гликопептидного антибиотика авопарцина, аналога ванкомицина, в кормах для животных. Известна передача АР генов от энтерококков к другим, более вирулентным грамположительным бактериям, таким как стафилококки [10, 11].

### **Стратегии по преодолению АР**

Появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [12] послужило развитию специальных программ, созданию обществ и ассоциаций. Был принят ряд важнейших деклараций по борьбе с АР [13]: «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью» (США, 2000 г.), «Всемирная декларация по борьбе с антибиотикорезистентностью» (Канада, 2002 г.), «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам» (ВОЗ, 2015 г.), программа «10X'20», рассчитанная на разработку 10 новых АБП, эффективных и пригодных для системного применения, к 2020 году, «Карта устойчивости», созданная Центром динамики, экономики и политики заболеваний (CDDEP). Также создана коалиция из 40 малых и средних биофармацевтических компаний, которые ориентированы на создание новых молекул АБП, эффективных в отношении бактерий, относящихся к 12 Escapе-патогенам [14]. В 2015 году ВОЗ приняла глобальный план действий по борьбе с АР. Было обозначено пять целей [15]:

1. Повышение информированности и улучшение понимания вопросов АР посредством эффективной коммуникации, образования и профессиональной подготовки.
2. Накопление знаний и фактологической базы на основании сведений эпидемиологического надзора. Система GLASS создана для поддержки стандартного подхода к сбору, анализу и обмену данными об АР на глобальном уровне.
3. Создание благоприятных санитарно-гигиенических условий для снижения числа инфекционных заболеваний, упор на профилактические мероприятия для предотвращения возникновения инфекционных заболеваний.
4. Оптимизирование использования и назначения АБП.
5. Подготовка экономического обоснования планомерных инвестиций с учетом потребностей всех стран, привлечение инвестиций в разработку новых АБП, вакцин и в реализации других мер.

Для реализации первой цели проводится просветительская работа по борьбе с АР как среди медицинского персонала, так и среди населения. Обсуждается сокращение назначения АБП без показаний, запрет на использование АБП в ветеринарии как стимулятора роста животных, ведется мониторинг распространения инфекционных заболеваний. Каждый медицинский центр собирает данные о местной АР для внедрения собственных рекомендаций по оптимальному использованию АБП.

Для осуществления эпидемиологического надзора созданы специальные программы мониторинга АР [16], которые могут указать регионы, где проблема имеет широкое распространение, географические объекты с интенсивными темпами нарастания АР и виды микроорганизмов, которые представляют максимальную угрозу для общественного здравоохранения. Систему эпидемиологического наблюдения можно отнести к мерам раннего предупреждения возникновения АР, так как ее эффективность связана со скоростью получения информации. Крайне важно иметь доступ к актуальной и корректной информации в отношении АР патогенов в отношении АБП, так как это будет способствовать формированию адекватной реакции на частные сообщения о случаях возникновения антибиотикорезистентности при несправедливой оценке ожидаемой эффективности препарата [17].

Система мониторинга АР помогает выявить, проанализировать и спрогнозировать изменения в показателях АР и вспышках инфекций, обусловленных микроорганизмами с измененной устойчивостью [18]; установить новые механизмы резистентности, а также сравнить активность и эффективность новых АБП до и после их внедрения в клиническую практику [17, 18]. Несомненно, важным звеном является возможность обучения медицинского персонала, пациентов, популяризация проблемы АР для общественности в целом.

Программы мониторинга АР постоянно модернизируются [19]. В настоящее время в работе современных инициатив по мониторингу АР определяют следующие уровни функционирования: локальный, региональный, национальный и международный. Наряду с этим уровни могут носить иерархичный характер, а для систем могут быть применены различные источники финансирования. Разработка региональных, национальных и международных систем наблюдения осуществляется в США, Европе и других странах.

В Российской Федерации (РФ) при участии Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИАХ), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и под управлением Научно-методического центра развития по мониторингу АР РФ регулярно осуществляются проекты по мониторингу АР на национальном уровне [20]. Проводились разнонаправленные проекты, такие как «РЕЗОРТ», «РЕВАНШ», «МАРАФОН», «Пегас», «START», «НОТА», «MARS», «STENT», «SPARS», «Дармис», «NPRS». Результаты работы были представлены электронными отчетами с визуальным подкреплением в виде таблиц и графиков. Но публикация отставала по времени на несколько месяцев и имела статический характер без возможности адаптации материала в соответствии с интересами пользователя.

С 2016 г. функционирует онлайн-платформа анализа данных АР в России – AMRmap [20, 21]. Значительное отличие от предыдущих отчетов – широкий набор инструментов для визуализации с возможностью выбора формата: графики, таблицы, интерактивные карты. На базе AMRmap были разработаны методы по оценке

ассоциированной АР и отображению имеющихся генетических детерминант устойчивости. База данных, положенная в основу сайта, включает результаты многоцентровых проспективных исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИАХ и МАКМАХ, охватывает период с 1997 г. по настоящее время, при этом полученные изоляты повторно тестируются в центральной лаборатории НИИАХ. Несмотря на постоянные обновления, в дальнейшей проработке нуждается процесс формирования входных данных с улучшением общей цикличности внедрения данных в платформу [21].

Кроме осуществления эпидемиологического надзора [21], применяются терапевтические подходы к преодолению АР [21, 22].

**Подход 1. Комбинирование АБП.** Комбинированное действие двух синергетических АБП считается более эффективным за счет подавления роста микроорганизмов, но, с другой стороны, появляется возможность к возникновению АР [22]. Комбинация антагонистических АБП является менее эффективной в отношении чувствительных патогенов, но при таком сочетании АБП селективное преимущество одного препарата может уменьшиться, тем самым предотвратив возникновение мультирезистентных штаммов патогенов [22].

**Подход 2. Ингибирование мутаций.** Данный подход является достаточно новым методом борьбы с АР [23]. Мутации, которые способствуют возникновению АР, являются неизбежным следствием ошибок ДНК-полимеразы. В сочетании с ошибками ДНК-полимераз у бактерий возможны повреждения и самой ДНК, возникающие от различных экзогенных воздействий окружающей среды. В ответ на стресс ряд ферментов участвуют в гомологичной рекомбинации и в репарации поврежденной ДНК. Включение ингибиторов продукции этих ферментов в новые дезинфицирующие средства может полностью нивелировать ответ бактериальных клеток на повреждение ДНК, подавляя индуцированный мутагенез и гомологичные рекомбинации в больничных условиях [22, 23].

**Подход 3. Химииосенсибилизация.** Данный метод представляет собой применение новых групп антибактериальных молекул EPI (efflux pump inhibitor) [24], которые блокируют экспрессию генов, отвечающих за выведение АБП из клетки, восстанавливают их нормальную внутриклеточную концентрацию, оказывают влияние на энергетические процессы активного транспорта, тем самым подавляют поток молекул внутри канала путем конкурентного выведения. Они могут применяться с обычными АБП, восстанавливая и усиливая их активность [24].

**Подход 4. Иммунизация.** Терапия на основе антител [25], или создание так называемых иммуноантибиотиков, является хорошим средством для обеспечения иммунитета против чрезвычайно устойчивых штаммов микроорганизмов. Применяя данную терапию, можно снизить или нивелировать полностью возникновение инфекционных заболеваний за счет двойного влияния на бактериальный агент – бактерицидного, а также через стимуляцию иммунного ответа пациента.

**Подход 5. Применение бактериофагов.** Использование данного класса препаратов оправдано для разрушения биопленок [25]. Поражая клетки на поверхности, фаги реплицируются, создавая локальную концентрацию, и постепенно разрушают биопленку. Фаги имеют способность инфицировать клетки-персистеры и оставаться в них, пока не станут метаболически активными, после чего происходит уничтожение

пораженных клеток [26]. Именно ослабление или уничтожение биопленок бактериофагами позволяет АБП проникать к очагу инфекции.

**Подход 6. Использование антимикробных пептидов.** Потенциал использования антимикробных пептидов (AMP) был оценен достаточно высоко в отношении многих микроорганизмов [28]. Механизм действия AMP заключается в уничтожении патогена путем формирования пор в клеточной мембране. Некоторые пептиды способны ингибировать функции внутриклеточных биополимеров. Связываясь с анионными участками липополисахарида, поликатионы ослабляют межмолекулярные взаимодействия липополисахарида, разрушают мостики из двухвалентных катионов, делая их проницаемыми для лекарственных средств [28].

**Подход 7. Стратегия по преодолению AP, включающая воздействие на плазмиды, уникальна [29].** Плазмиды, несущие гены AP, исключаются из бактериальной стенки при помощи ингибирования конъюгации дегидрокрепениновой, линолевой и линоленовой кислот. В естественных условиях в дочерних бактериальных клетках, не унаследовавших плазмид, кодирующую систему бактериальный токсин – антитоксин, антитоксин разрушается клеточными ферментами протеазами и не реплицируется [29]. Тем временем высвобождается скрытый токсин, который способен уничтожить клетки без плазмид и уменьшить их популяцию. Подавление репликации плазмиды и искусственная активация токсина в данной системе имеют потенциал новой антибактериальной стратегии [29].

**Подход 8. Влияние на механизмы патогенности.** Для осуществления влияния на механизмы патогенности существуют вещества-ингибиторы [30]. Они не влияют на подобные ферменты клетки-хозяина, их действия направлены только на ферменты бактериальной клетки, так как существует немного структурных взаимосвязей между эу- и прокариотическими протеазами. На примере *P. aeruginosa* был показан процесс замещения химического элемента железа (Fe) другим химическим элементом – галием (Ga). Как следствие, Ga ингибировал Fe-зависимые процессы, а именно синтез ферментов: рибонуклеотидредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы, цитохромов, а также подавлял возникновение биопленок.

**Подход 9. Метод нанотехнологий.** Метод нанотехнологий [31] также применим в терапевтической стратегии в борьбе с AP. Неорганические вещества в виде наночастиц имеют перспективное направление в качестве антимикробных агентов. Наноразмерные материалы имеют превосходство площади над объемом, что обуславливает их повышенную реактивность. Существуют исследования, которые показали бактерицидную активность наночастиц серебра против мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и способность предупреждать образование биопленок. Оксид азота (NO) является свободным радикалом, но проявляет и антимикробную активность. При помощи нанотехнологий удалось стабилизировать NO и превратить его в наночастицы с сухой матрицей. После воздействия влаги на сухую матрицу происходит медленное высвобождение NO с относительно постоянной концентрацией. Активность данных наночастиц в качестве новых АБП была изучена в отношении *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый из перечисленных подходов по преодолению AP перспективен и интересен. Однако существуют и недостатки использования того или иного метода.

Подходы, включающие в себя химиосенсибилизацию, ингибирование мутаций и воздействие на плазмиды, не имеют широкого применения на практике, так как продолжают изучаться.

Для применения фаготерапии необходимо соблюдение ряда строгих условий: бактериофаг должен быть литическим и живым, он не должен содержать частицы микробной стенки бактерий, фаговый рецептор должен быть известен, и доза бактериофагального препарата должна быть строго титрирована под конкретное инфекционное заболевание.

Если рассматривать терапию с помощью АМП, то к положительным качествам данных молекул можно отнести высокую антимикробную активность, широкий спектр действия и низкую токсичность. Но в то же время АМП очень чувствительны к действию протеаз, изменению pH и у бактерий может вырабатываться устойчивость к данному классу препаратов.

Использование нанотехнологий имеет специфичность применения: наночастицы могут быть использованы для создания биodeградируемых нанополимеров в лечении раневых поверхностей. Альтернативой АБП могут служить наночастицы серебра, которые доставляют терапевтические агенты, воздействуют на мембраны бактериальных клеток, приводя их к гибели.

Таким образом, несмотря на большое количество подходов, направленных на преодоление возникновения АР, ни один из них не может полностью нивелировать применение АБП. Для эффективного преодоления АР необходим комплексный подход, который включает в себя разработку мер на уровне государства, сферы здравоохранения, науки и общества в целом.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема АР во всем мире стоит очень остро. Необходима разработка эффективной концепции «единого здравоохранения», включающей взаимодействие международных секторов и субъектов, связанных с медициной и ветеринарным и сельским хозяйством, окружающей средой и хорошо информированным населением. Крайне необходимы разработка и производство новых молекул АБП, а внедрение их в медицинскую практику должно сопровождаться мерами контроля за чрезмерным и неоправданным использованием.

Постоянная качественная работа систем мониторинга является важным звеном в контроле за АР. Наибольшая эффективность при практическом применении возможна при постоянном пополнении и расширении критериев, формирующих базу данных. Оптимальным является вариант проведения мониторинга, основанного на многоцентровых исследованиях, с внедрением в проект всех типов учреждений (так как в настоящее время локальные данные поступают преимущественно из крупных больниц, которые отражают показатели АР за счет большего количества пациентов). Постоянное включение новых участников в процесс мониторинга АР сможет более точно охарактеризовать картину устойчивости микроорганизмов, и представленная информация может скорректировать фармакотерапию с использованием АБП в глобальном и национальном масштабе.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zemlyanko O., Rogoza T., Zhuravleva G. Mechanisms of Multiple Antibiotic Resistance in Bacteria. *Ecol Genet.* 2018;3. (in Russian)
- Orlova N. Antibiotic Resistance and Modern Strategy of Antibacterial Therapy. *MS.* 2022;8. (in Russian)
- Sarkisova V., Numonova A., Hegay R. Antibiotic Resistance or the Fight Against the Global Threat of the 21st Century. *SAI.* 2022;D8. (in Russian)
- Zemlyanko O., Rogoza T., Zhuravleva G. Mechanisms of Multiple Antibiotic Resistance in Bacteria. *Ecol Genet.* 2018;16(3):4–17. (in Russian)
- Nemchikina A., Shtakh A. Presence of Microbial Associations: the Need for New Methods of Infectious Disease Treatment. *Bull PenzGU.* 2022;3(39). (in Russian)
- Morozov A., Zhukov S., Kovalchuk Y., Nozhenko E., Minakova Y. On the Problems of Combating Antibiotic Resistance (Literature Review). *Bull New Med Technol.* 2022;2. (in Russian)
- Eshonkhujaev O., Musaeva D. Current Issues of Antibiotic Resistance and Problems of Combined Antibacterial Therapy in Pediatrics. *Re-health J.* 2023;3(19). (in Russian)
- Khodjaliev B., Shevketova L., Yuldashev Z., Tursunov E. Determining Antibiotic Resistance in Sepsis. *Econ Socium.* 2023;5–2(108). (in Russian)
- Kuzmenkov A., Vinogradova A. Monitoring of Antibiotic Resistance: A Review of Information Resources. *Bull Siber Med.* 2020;2. (in Russian)
- Vorobyova L. Ways to Solve Antibiotic Resistance in Modern Medicine. *Digit Sci.* 2021;2. (in Russian)
- Kuzmenkov A., Vinogradova A., Trushin I., Eydelstein M., Avramenko A., Dekhnich A., Kozlov R. AMRMAP – Antibiotic Resistance Monitoring System in Russia. *KMAH.* 2021;2. (in Russian)
- Morozov A., Sergeev A., Kadykov V., Askerov E., Zhukov S., Minakova Y., Morozova A., Belyak M. On the Development of Antibiotic Resistance in the Context of Polyclinic Service. *Bull Modern Clinical Medicine.* 2021;5. (in Russian)
- Gordinskaya N., Belyaeva E., Boriskina E., Kryazhev D. The Problem of Antibiotic Resistance of Staphylococci in Pediatric Hospitals. *KMAH.* 2020;4. (in Russian)
- Buga D. The Problem of Increasing Antibiotic Resistance of Staphylococcus Genus Microorganisms. *J Medial.* 2020;2(26). (in Russian)
- Prisakar V., Andronaki N. The Problem of Spread and Increase of Antibiotic Resistance of Acinetobacter Strains. *J Medial.* 2020;2(26). (in Russian)
- Mudritskaya T., Zhukova N., Kostyukova E., Grigorenko E. Once Again About Antibiotics, Their Safety, and Antibiotic Resistance. Part 1. *Crimean Ther J.* 2020;4. (in Russian)
- Mudritskaya T., Zhukova N., Kostyukova E., Grigorenko E. Once Again About Antibiotics, Their Safety, and Antibiotic Resistance. Part 2. *Crimean Ther J.* 2021;1. (in Russian)
- Ning Y., Teng T., Wu X., et al. Development of an enzyme-linked phage receptor-binding protein assay (ELPRA) based on a novel biorecognition molecule-receptor-binding protein Gp130 of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriophage Henu5. *Enzyme Microb Technol.* 2024. doi: 10.1016/j.enzmictec.2024.110442
- Naderi Z., Ghanbarpour R., Jajarmi M., et al. Antibiotic resistance profiling and phylotyping of human-diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes detected from diarrheal and non-diarrheic calves in Iran. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):494. doi: 10.1007/s11033-024-09494-6.
- Widerström M., Kellgren T., Dwibedi C., et al. Completed genome and emergence scenario of the multidrug-resistant nosocomial opportunistic pathogen *Staphylococcus epidermidis* ST215. 2024.
- Zalewska M., Błażejewska A., Gawor J., et al. A newly-identified IncY plasmid from multi-drug resistant *Escherichia coli* isolated from dairy cattle feces in Poland. *bioRxiv.* 2024;2024.04.05.588223.
- Kamsri P., Hanwarinroj C., Phusi N., et al. Discovery of New and Potent InhA Inhibitors as Antituberculosis Agents: Structure-Based Virtual Screening Validated by Biological Assays and X-ray Crystallography. *J Chem Inf Model.* 2020;60(1):226–234. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00918
- Larsson D.G.J., Flach C.F. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):257–269. doi: 10.1038/s41579-021-00649-x
- Urban-Chmiel R., Marek A., Stepień-Pyśniak D., et al. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(8):1079. Published 2022 Aug 9. doi: 10.3390/antibiotics11081079
- Mancuso G., Midiri A., Gerace E., et al. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021;10(10):1310. Published 2021 Oct 12. doi: 10.3390/pathogens10101310
- Chinemerem Nwobodo D., Ugwu M.C., Oliseloke Anie C., et al. Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(9):e24655. doi: 10.1002/jcla.24655
- Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khuroo A., et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750–1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020
- Daw Elbait G., Daou M., Abuoudah M., et al. Comparison of qPCR and metagenomic sequencing methods for quantifying antibiotic resistance genes in wastewater. *PLoS One.* 2024;19(4):e0298325. Published 2024 Apr 5. doi: 10.1371/journal.pone.0298325
- Ochoa-Sánchez L., Martínez J., Gil-Gil T. Evolution of Resistance against Ciprofloxacin, Tobramycin, and Trimethoprim/Sulfamethoxazole in the Environmental Opportunistic Pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics.* 2024;13(4):330.
- Hu X., Yu C., He Y., et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol.* 2024;24(1):119. Published 2024 Apr 5. doi: 10.1186/s12866-024-03278-5
- Wang S., Nie W., Gu Q., et al. Spread of Antibiotic Resistance Genes in Drinking Water Reservoirs: Insights from a Deep Metagenomic Study Using a Curated Database. *Water Research.* 2024;121572.
- Shields R.K., Cheng W.Y., Kponee-Shovein K., et al. Development of Predictive Models to Inform a Novel Risk Categorization Framework for Antibiotic Resistance in *E. coli*-Causing Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* Published online April 4, 2024. doi: 10.1093/cid/ciae171
- Persson L., Olsson B., Franklin A. Antibiotic resistance patterns of coliform bacteria isolated from food. *Scand J Infect Dis.* 1980;12(4):289–294. doi: 10.3109/inf.1980.12.issue-4.09
- Obaid S., Hasan G., Jassim W.M. Prevalence and Antibiotic Sensitivity Profile of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Otitis Media in Kirkuk City: Prevalence and Antibiotic Sensitivity Profile of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Otitis Media in Kirkuk City. *NTU Journal of Pure Sciences.* 2024;3(1).
- Yadav N., Mudgal D., Mishra V. Nanobiotic Formulations utilizing Quinoline-based-Triazole functionalized Carbon Quantum Dots via Click Chemistry for Combatting Clinical-Resistant Bacterial Pathogens. *Indian Journal.* 2024;1–15.