



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (обзор литературы)

В.А. МАРИЙКО, В.В. МАРИЙКО

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет,
медицинский институт», ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Тульская область, Россия, 300012

Аннотация. Актуальность. Антибиотикорезистентность – одна из самых глобальных проблем человечества. Бесконтрольное применение антибиотиков во многих сферах человеческой жизни обеспечивает стремительный прогресс в формировании множественной антибактериальной устойчивости. К уже существующим проблемам в этой области присоединяется широкое применение антибактериальных препаратов в лечении *COVID-19*, что может оказать значительное влияние на рост антибиотикорезистентности. **Механизмы антибиотикорезистентности.** В данном разделе обзора рассмотрены основные механизмы антибиотикорезистентности, изученные на данный момент. Большое внимание уделено последним исследованиям в области механизмов «защита цели», поскольку данные механизмы имеют важное клиническое значение. **О механизмах формирования антибиотикорезистентности.** Описаны основные известные на данный момент механизмы возникновения антибиотикорезистентности. Большое внимание уделяется последним исследованиям *SOS*-системы защиты, поскольку именно эта система способна индуцировать репарацию и мутагенез в ответ на повреждения генетического материала. Также приведены последние исследования в области изучения горизонтального переноса генетического материала. Подробно рассматривается роль трансдукции генов антибиотикорезистентности с помощью бактериофагов. **Возможности борьбы с антибиотикорезистентностью.** В данном разделе приведены актуальные направления и стратегии развития фармакотерапии в сфере борьбы с антибиотикорезистентностью. В перспективе наибольшее значение могут приобрести препараты, перекрывающие основные пути эволюции антибиотикорезистентности. **Заключение.** Проблема антибиотикорезистентности является комплексной и мультидисциплинарной. Ключ к решению данной проблемы лежит в подробном и всестороннем изучении, как эволюции механизмов антибиотикорезистентности, так и непосредственно самих механизмов антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, механизмы антибиотикорезистентности, защиты мишени, *SOS*-система, *COVID-19*.

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE (literature review)

V.A. MARIYKO, V.V. MARIYKO

Tula State University, Medical Institute, Boldina av., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract: Relevance. Antibiotic resistance is one of the most global problems of humanity. The uncontrolled use of antibiotics in many areas of human life provides a steady progress in the formation of multiple antibacterial resistance. The widespread use of antibacterial drugs in the treatment of *COVID-19* adds to the existing problems in this area, which can have a significant effect on the growth of antibiotic resistance. **Mechanisms of antibiotic resistance.** This section of the review examines the main mechanisms of antibiotic resistance that have been studied so far. Much attention is paid to the latest research in the field of "target protection" mechanisms, since these mechanisms are of important clinical significance. **On the mechanisms of formation of antibiotic resistance.** The main currently known mechanisms of the occurrence of antibiotic resistance are described. Much attention is paid to recent studies of the *SOS* defense system, since it is this system that is able to induce repair and mutagenesis in response to damage to genetic material. The latest research in the field of horizontal transfer of genetic material is also presented, and the role of antibiotic resistance gene transduction by bacteriophages is considered in detail. **Opportunities to combat antibiotic resistance.** This section presents the main, current trends and strategies for the development of pharmacotherapy in the field of combating antibiotic resistance. In the future, drugs that block the main pathways of the evolution of antibiotic resistance may become most important. **Conclusion.** The problem of antibiotic resistance is complex and multidisciplinary. The key to solving this problem lies in a detailed and comprehensive study of both the evolution of the mechanisms of antibiotic resistance and the mechanisms of antibiotic resistance themselves.

Key words: antibiotic resistance, mechanisms of antibiotic resistance, target protection, *SOS* system, *COVID-19*.

Актуальность. Антибиотикорезистентность – одна из самых глобальных проблем человечества. На данный момент она не имеет единого целесообразного решения на мировом уровне, а меры, принимаемые сейчас в данной области, не всегда эффективны. Кроме того, механизмы возникновения антибиотикорезистентности разнообразны и не все из них досконально изучены.

Наиболее благоприятное время для открытия и использования антибиотиков пришлось на 30-е – 60-е годы двадцатого столетия [28]. В этот период были разработаны разнообразные антибактериальные препараты, которые показывали высокую эффективность в терапии. Но количество устойчивых патогенных микроорганизмов неумолимо росло и опережало фармацевтические разработки, что в свою очередь привело к выявлению и генерализации проблемы антибиотикорезистентности.

Бактерии, приобретающие множественную антибактериальную устойчивость, занимают три основные экологические ниши, взаимосвязанные между собой: человек, животные, окружающая среда. В каждой из перечисленных ниш можно выделить факторы, глобально влияющие на антибиотикорезистентность. На уровне человека – бесконтрольное использование антибактериальных препаратов, увеличение количества международных контактов, на уровне животных – так же массовое халатное использование антибиотиков для сохранения поголовья крупного рогатого скота и птицы, на уровне окружающей среды – большое количество метаболитов антибиотиков (с фекалиями человека и животных), а также цельных антибактериальных препаратов (в качестве отходов медицинских организаций) поступают в окружающую среду. В совокупности все перечисленные факторы могут оказывать не только непосредственное мутагенное действие на микроорганизмы, но также создавать условия для дарвинистского отбора наиболее устойчивых к воздействию антибиотиков бактерий. Так *Thomas P Van Boeckel* и соавторы в своей работе «*Global trends in antimicrobial use in food animals*» на основании статистической модели прогнозируют рост потребления антибактериальных препаратов, используемых в пищевой промышленности, на 67 % в период с 2010 по 2030 годы [7]. Угроза развития проблемы антибиотикорезистентности также находит отражение в статистике детской смертности от инфекционных заболеваний, так по данным

Laxminarayan. R. и соавторов от 2015 года от антибиотикорезистентной флоры погибло 214 000 новорождённых [21].

В 2019 году весь мир столкнулся с пандемией *COVID-19*, которая в свою очередь тоже является мощным фактором в развитии антибиотикорезистентности. Так, по данным *Haileyesus Getahun* и соавторов, 72 % пациентов с *COVID-19*, посещающих больницы, получали антимикробные препараты несмотря на то, что только 8 % были коинфицированы бактериями или грибами [16]. Ситуация осложняется тем, что значительная часть населения, не обладая специальными знаниями, занималась самостоятельным антибактериальным лечением (в основном использовался азитромицин и цефтриаксон). Так, врачи из государственной больницы в Лиме-Перу отмечают, что 68,9 % пациентов с *COVID-19* сообщили о применении антибиотиков, при этом, частота самолечения составила 33,0 % [43]. Вопрос о использовании антибактериальной терапии в борьбе с *COVID-19* остаётся дискуссионным в силу двух причин:

1. Последние обнаруженные нами данные о частоте развития бактериальной пневмонии после перенесённой коронавирусной инфекции говорят, что частота развития данного осложнения не превышает 10 %, к примеру, частота бактериальных пневмоний после инфицирования вирусом *NH1* может достигать 19 % [20].

2. Существуют данные о том, что некоторые антибактериальные препараты могут быть использованы в качестве специфической терапии коронавирусной инфекции. Так, тейкопланин, антибиотик, используемый для лечения стафилококковых инфекций, ранее показал свою эффективность в ингибировании первой стадии жизненного цикла коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (*MERS-CoV*) в клетках человека. Эта активность сохраняется в отношении *SARS-Cov-2* [4].

Основываясь на перечисленных выше фактах, можно с уверенностью сказать, проблема антибиотикорезистентности на данный момент стоит как никогда остро, поскольку к проблемам, уже существующим в этой области, добавилась и пандемия, что безусловно даст о себе знать в отдалённой перспективе.

Механизмы антибиотикорезистентности. Понимание механизмов антибиотикорезистентности является краеугольным камнем в разработке антибактериальных препаратов нового типа. Основная часть известных нам на данный момент механизмов сводится к пяти основным типам:

1. Изменение структуры мишени антибиотика путём мутации или модификации уже существующей молекулы.

2. Снижение концентрации антибиотика вблизи бактерии путём ингибирования или инактивации химического агента специализированными ферментами бактерии.

3. Создание оттока с помощью активных механизмов (эфлюкса).

4. Изменение проницаемости мембраны для антибактериальных агентов.

5. Механизм «защиты мишени», осуществляемый за счёт специализированных белков, предотвращающих взаимодействие антибиотика с локусом его присоединения.

На данный момент всё больший интерес среди учёных вызывает механизм «защиты мишени» (Eng.: «target protection»). Около 30 лет назад он был признан клинически важным механизмом антибиотикорезистентности в качестве защиты бактерий от тетрациклина. В дальнейшем было доказано, что такая устойчивость может формироваться и в отношении других антибиотиков [6]. В обыденном механизме модификационной защиты белок мишень, взаимодействуя однократно с защитным белком, изменяет свою структуру безвозвратно и становится интактным для молекулы антибиотика. В механизме «защиты мишени» белок защиты многократно взаимодействует с белком мишенью, при этом не происходит необратимых структурных изменений белка мишени. На рис. 1 продемонстрированы три типа молекулярных взаимодействий при данном защитном механизме: I тип – вытеснение молекулы лекарственного препарата из белка мишени, II тип – временное изменение структуры белка мишени с последующим отделением, как молекулы антибиотика, так и белка защиты, III тип – формирование конформационных изменений в белке мишени с присоединённой молекулой лекарственного препарата, с последующим восстановлением функции белка.

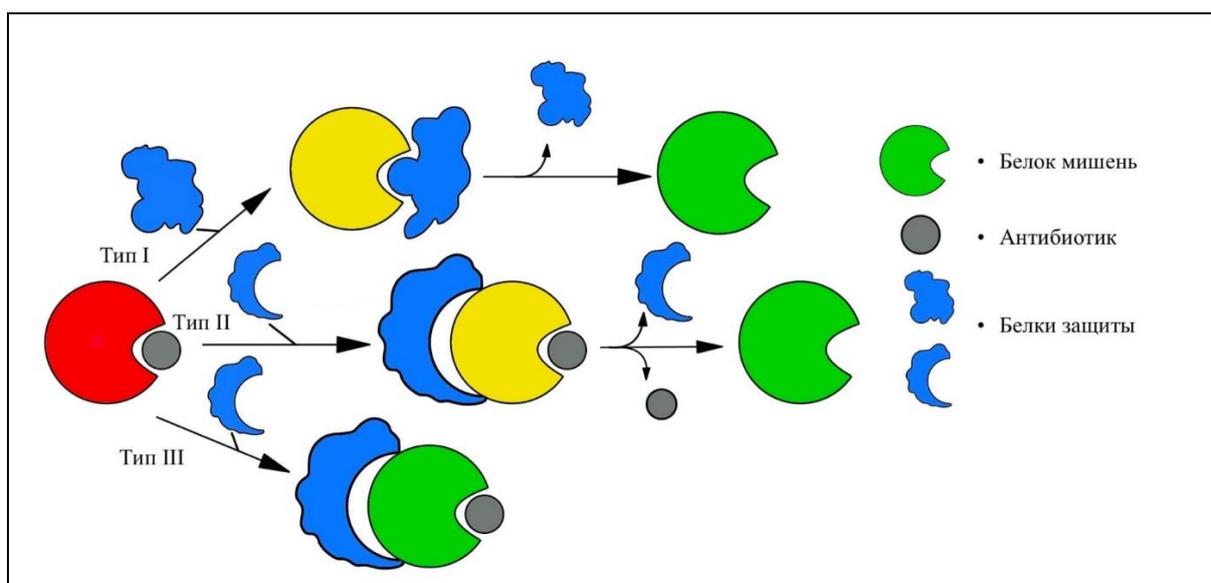


Рис. 1. Типы взаимодействия белков защиты мишени с рибосомами поражёнными антибактериальными препаратами

В частности, антибиотики тетрациклинового ряда блокируют 30S-рибосомальную субъединицу в сайте A и пептидил-тРНК в сайте P [30]. Препятствовать этому процессу могут белки целевой защиты. Описаны 13 белков защиты, которые обеспечивают бактериям антибиотикорезистентность, при этом *Tet(O)* и *Tet(M)* являются наиболее изученными [11,30]. Так же белки данной группы были обнаружены в клинических изолятах стрептококков, стафилококков и энтерококков [31,36,40]. *Tet(M)* сайтами на подобии фактора элонгации *G (EF-G)*, что вызывает диссоциацию тетрациклина от сайтов рибосомальных субъединиц, а в дальнейшем способствует соединению аминоксил-тРНК с термостабильным фактором элонгации (*EF-Tu*).

Так же в рамках механизма «защита мишени» необходимо рассмотреть белки антибиотикорезистентности *ABC-F*, поскольку они имеют важное клиническое значение. Данные белки обуславливают клиническую антибиотикорезистентность практически ко всем классам антибактериальных препаратов, нацеленных на 50S-субъединицу рибосом, включая линкозамиды, макролиды, оксазолидиноны, фениколы, плевромутилины и стрептограмины групп A и B [42]. Белки *ABC-F* способны работать по двум основным механизмам. В первом случае они физически вытесняют молекулу антибиотика из мишени (по типу I, показанному на рис. 1). Подобный тип взаимодействий наблюдается у *MsrE* белка (АТФ-связывающий кассетный белок (*ABC*) типа *F*, который обеспечивает устойчивость к макролидам). Во втором случае резистентность осуществляется путём непрямого аллостерического механизма удаления антибиотика по типу II, указанному на рис. 1. Таким образом действует белок *VmlR* (АТФ-связывающий кассетный белок (*ABC*) типа *F*, который обеспечивает устойчивость к линкозамидам и плевромутилинам). Ниже на рис. 2 представлена 3D модель структуры кассетных белков типа *ABC-F (MsrE* тип белка), а на рис. 3 показана модель взаимодействия данного белка с молекулой макролида в рибосоме [37].

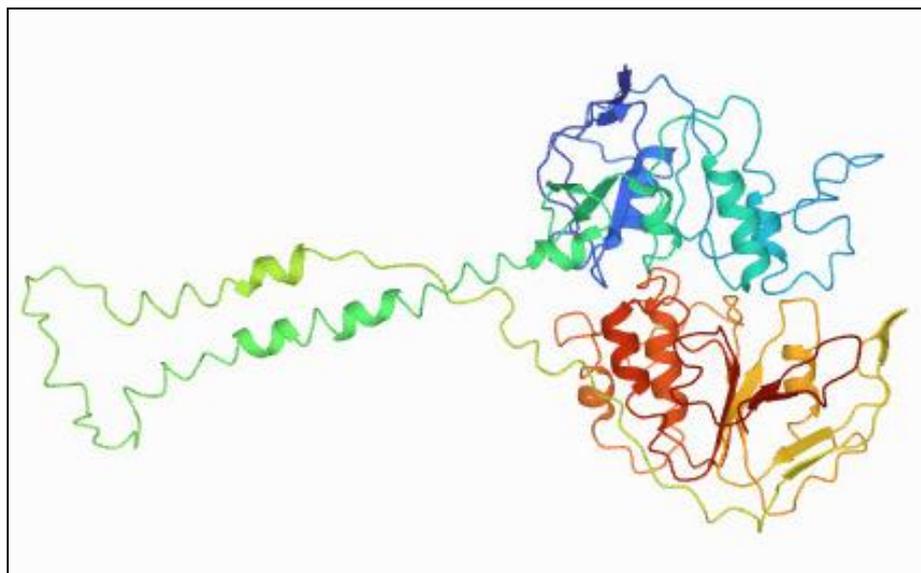


Рис. 2. Модель структуры белка *ABC-F* (*MsrE* тип)

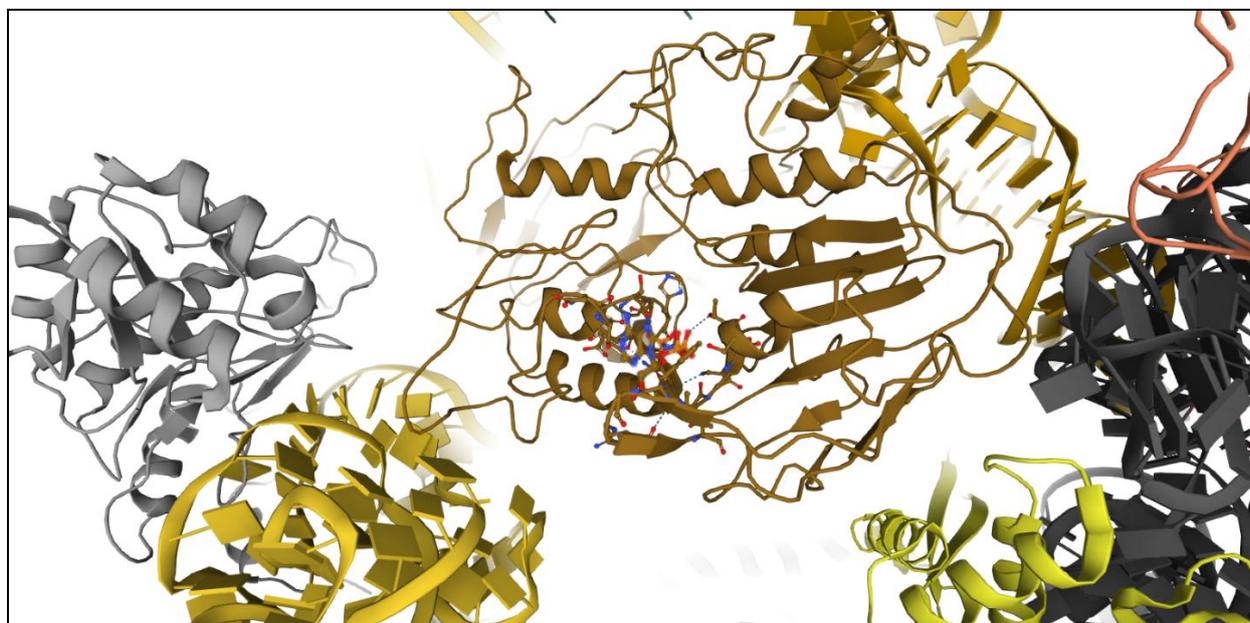


Рис. 3. Модель взаимодействия белка *ABC-F* (*MsrE* тип) с молекулой макроцида в структуре рибосомы

В дальнейшем белки *ABC-F* могут либо изменять конформацию мишени на относительно длительный период, что создаёт возможность антибактериальной защиты даже после диссоциации защитного белка. Либо их присоединение требуется после каждого цикла трансляции, в связи с возвращением конформации к исходному состоянию. Но данные предположения должны быть подтверждены экспериментально. Также дополнительного изучения требует специфичность защитной функции этих белков. Так, например, *VmlR* опосредует устойчивость к линкозамидам, плевромутилинам и стрептограминам группы А, но не к оксазолидинонам и фениколам, хотя все эти классы имеют сайты связывания в пептидилтрансферазном центре, которые перекрываются друг с другом [10].

Следующий механизм антибиотикорезистентности, который заслуживает внимания, обусловлен белками типа *FusB*, которые обеспечивают антибиотикорезистентность против фузидиевой кислоты. Путём связывания с фактором элонгации *G* в рибосоме, происходит аллостерическая окклюзия сайта А, что предотвращает транспорт аминоацил-тРНК в рибосому и останавливает синтез белка. Резистентность к фузидиевой кислоте обнаруживается в клинических изолятах *Staphylococcus aureus*, что в свою очередь стало результатом горизонтального переноса генов, кодирующих синтез *FusB* белков [25]. Данные белки

представляют из себя небольшие двухмерные металлосодержащие протеины. Ниже на рис. 4 представлена структура данных белков, выделенная из изолята *Staphylococcus aureus* [17, 35], а на рис. 5 – взаимодействие данного белка с фактором элонгации GC-3 [35, 38].

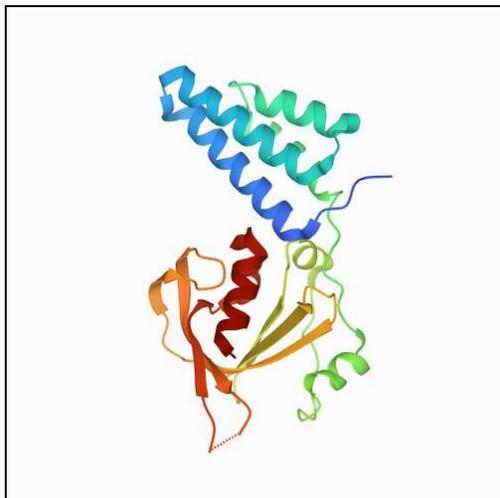


Рис. 4. Модель структуры белка *FusB*

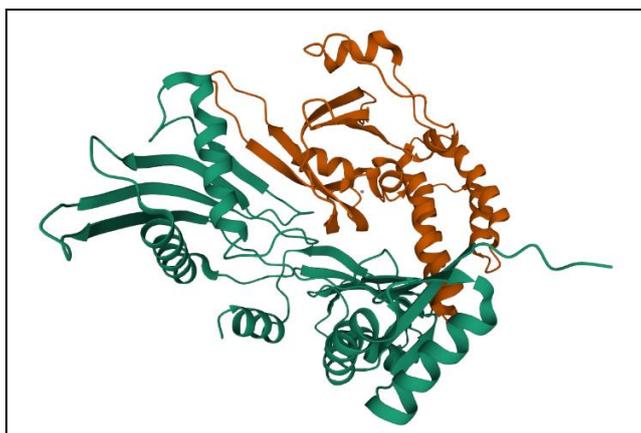


Рис. 5. Модель взаимодействия белка *FusB* с фактором элонгации GC-3

Функция обеспечения ингибирования *FusB* белков значительно отличается от механизмов, описанных выше. Они не вытесняют антибиотик из центра. На данный момент нет доказательств аллостерического механизма ингибирования антибиотика. Однако, *FusB* белки изменяют функцию фактора элонгации *G*, что позволяет преодолеть ингибирующее воздействие фузидиевой кислоты.

Другие примеры целевой защиты представлены в табл. .

Другие примеры целевой защиты

Тип защиты	Описание
Защита мишени за счёт белков резистентности к хинолону (<i>Qnr</i>)	Встречается у грамм-отрицательных бактерий на подобии <i>Enterobacteriaceae</i> , связывает и защищает клеточные мишени от воздействия антибиотика [39]. Требуется дополнительного изучения, так как достоверно тип диссоциации препарата от мишени при данной форме защиты не установлен.
Целевая защита, опосредованная взаимодействующими пептидами	Некоторые короткие пептиды могут вытеснять антибиотик из рибосомальных туннелей. Однако, биологическая и медицинская значимость данного явления нуждается в дополнительном изучении.
Защита мишеней, опосредованная белками типа <i>HflX</i>	При обработке <i>Listeria monocytogene</i> субингибирующими дозами линкозамидов происходило резкое изменение программы экспрессии генов, в частности активизируется транскрипция <i>Lmo0919</i> и <i>Lmo0762</i> . При этом <i>Lmo0762</i> опосредует умеренный уровень устойчивости к линкозамидам и макролидам. Этот эффект проявляется, только, если в генетическом фоне отсутствует <i>Lmo0919</i> [14]. <i>Lmo0762</i> проявляет гомологию с <i>HflX</i> , поэтому в последствии был обозначен <i>HflXr</i> . Механизм действия так же требует дополнительного изучения.
Защита мишеней, опосредованная «транспортёрами» антимикробных пептидов	Обеспечивает защиту от антибиотиков на внешней стороне цитоплазматической мембраны. Все АВ охватывает цитоплазматическую мембрану так, что рецепторная часть, находящаяся на поверхности, получает возможность распознавать комплексы антибиотика с мишенью. Далее при расщеплении АТФ происходит высвобождение энергии, за счёт которой происходит разрушение комплекса антибиотик-мишень.

О механизмах формирования антибиотикорезистентности. Не менее важным является аспект появления механизмов антибиотикорезистентности и её эволюционные изменения.

Стратегия разработки лекарственных препаратов, нацеленных непосредственно на механизмы антибиотикорезистентности, с каждым годом демонстрирует свою неэффективность, поскольку эволюционные процессы бактерий намного быстрее скорости создания препаратов, обходящих вновь появляющиеся механизмы защиты. Данные препараты устраняют «симптом» проблемы антибиотикорезистентности, но не борются с её истинными причинами, поэтому перспектива борьбы с антибиотикорезистентностью заключается в разработке препаратов, препятствующих эволюции и модификации механизмов защиты бактерий от антибактериальных агентов.

Возникновение антибиотикорезистентности является сложным и специфическим процессом, поскольку в разных популяциях бактерий на разные антибактериальные агенты можно проследить реакции, отличающиеся индивидуальными особенностями. На данный момент к самым основным механизмам возникновения антибиотикорезистентности можно отнести:

1) Генетические мутации, которые возникают под воздействием множества мутагенных факторов и приводят к увеличению вариабельности генов, обуславливающих механизмы антибиотикорезистентности.

2) Модификация клеточных мембран с защитой от атакующего агента.

3) Горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности.

Одним из способов индукции мутаций является активация *SOS*-системы путём повреждения ДНК. Впервые термин *SOS*-системы был введён *Radman M.* в 1970 году [32]. Изначально *SOS*-система была открыта для *E. coli*, но в дальнейшем аналоги *SOS*-системы были открыты и у других бактерий. В регуляции *SOS*-системы принимают участие два основных белка *LexA* и *RecA*. *LexA* представляет из себя транскрипционный репрессор, который связывается со специфической операторной последовательностью *SOS box* в области промотора. *RecA* представляет из себя небольшой белок, который широко распространён, как среди прокариот, так и среди эукариот. Мономер *RecA* имеет два сайта, один из которых необходим для связывания одноцепочечных ДНК, а второй используется с целью

связывания дуплекса ДНК. Основная функция данного белка в клетке заключается в репарации после репликации, а также в рекомбинации. В процессе активации *SOS*-системы *RecA* связывается с одноцепочечными короткими молекулами ДНК, которые образуются в результате её повреждения. После чего происходит активация *RecA* и индукция открепления *LexA* от промотора, что приводит к экспрессии не менее 50 генов участвующих, как в репарации повреждённой ДНК, так и в других внутриклеточных процессах. Активированные гены *SOS*-системы повышают количество мутаций, а также повышают общую выживаемость бактерий (рис. 6) [2,23]. Переключение на мутагенез происходит при массивном накоплении ошибок в структуре ДНК. Происходит соединение *UmuD'* и *UmuC* (синтезируются на основе локуса *umuDC* в генах *SOS*-системы) с образованием комплекса (*UmuD'*)₂*UmuC* (рис. 6), который изменяет свойства холофермента ДНК-полимеразы III таким образом, что она начинает пропускать повреждения в матричной ДНК, вставляя в дочернюю нить случайные нуклеотиды. Активация *SOS*-системы может происходить, как под воздействием антибиотика, так и под воздействием активного кислорода, высвобождаемого в результате реакции Фентона.

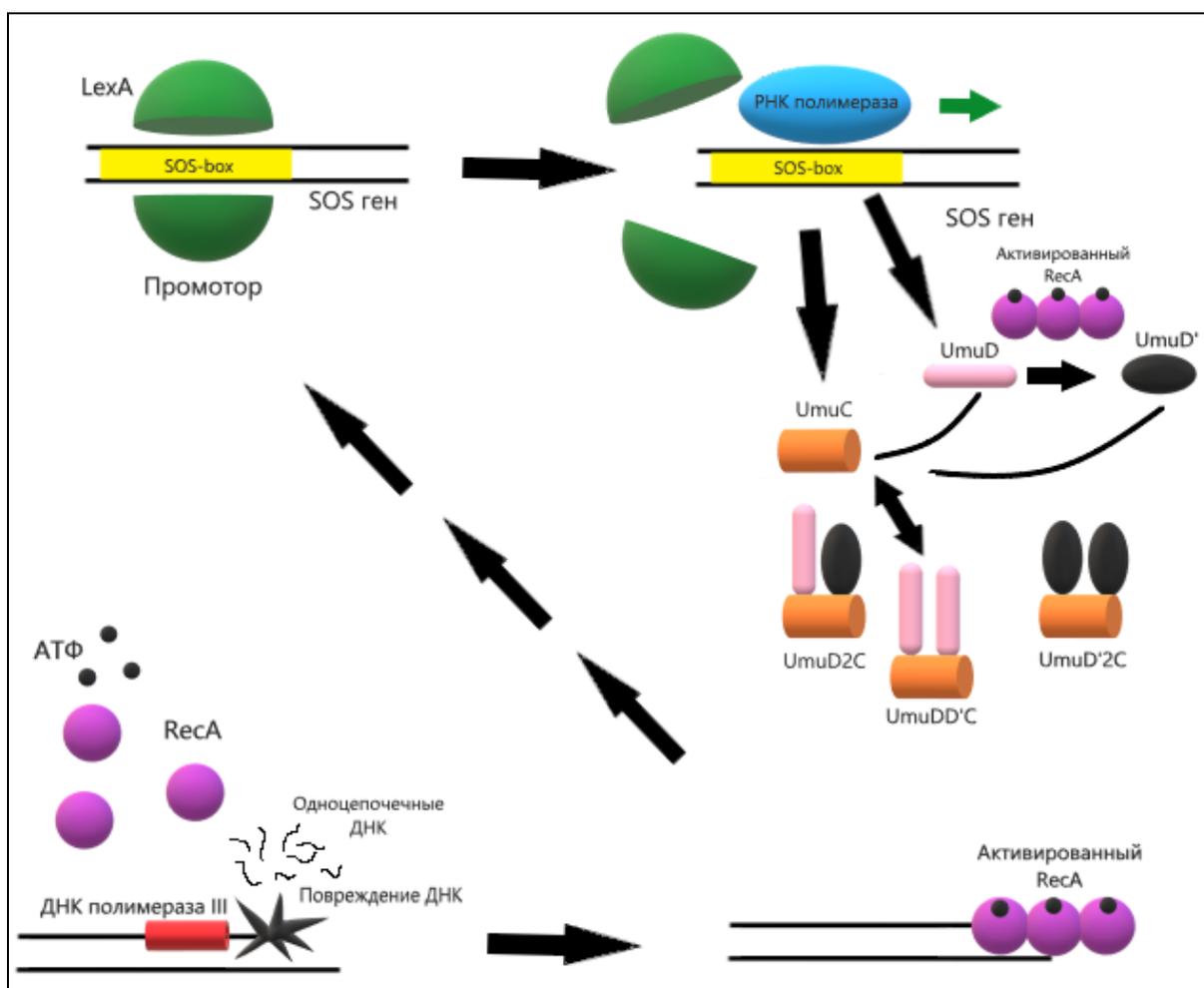


Рис. 6. Схема активации и работы *SOS*-системы

Необходимо отметить, что активация *SOS*-системы у *E. coli* происходит под действием β -лактамов (индукция через оперон *driBA* [33]), фторхинолонов, триметоприма, сульфаметоксозола, но тетрацилин, хлоамфеникол, аминогликазиды подобного эффекта не вызывают, но могут вызывать реакцию *SOS*-системы у других бактерий, например холерного вибриона [2].

Исходя из перечисленных выше фактов, можно сделать вывод о том, что со стороны эволюционных механизмов антибиотики оказывают функцию двойного эволюционного фактора. С одной стороны они повышают количество мутаций в популяции, а с другой – участвуют в отборе наиболее устойчивых представителей популяции.

Нельзя не отметить горизонтальный перенос генов, как один из важнейших механизмов приобретения антибиотикорезистентности. По данным некоторых иностранных авторов [3, 18, 24] основную роль в развитии и распространении глобальной антибиотикорезистентности сыграл именно горизонталь-

ный перенос генов. Воздействие антибиотиков имеет разнонаправленный эффект на горизонтальный перенос генов. С одной стороны антибиотики могут увеличивать частоту переноса мобильных генетических элементов, задействуя *SOS*-систему (в качестве примера, можно привести взаимодействие *Vibrio cholerae* с низкими дозами ципрофлоксацина [3, 5]), с другой стороны – некоторые антибиотики способны снижать частоту переноса плазмид или проявлять токсичность в отношении бактерий, продуцирующих мобильные генетические агенты (в качестве примера можно привести снижение частоты переноса плазмид у *S. Aureus* под действием субминимальных концентраций мупироцина [29]).

В процессе изучения находится роль вирусов в борьбе с бактериальной инфекцией, а также их активность, как векторов развития антибиотикорезистентности. Так, в исследовании отечественных авторов Вакарина А.А. и др. «Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам» от 2019 года показано, что *in vitro* влияние бактериофагов на развитие антибиотикорезистентности разнонаправлено в разных популяциях бактерий [1]. Выделяют три типа трансдукции, которые обуславливают горизонтальный перенос генов бактериофагами: генерализованная (любой участок генетического материала бактерии может быть перенесён фагом), специализированная (возможен перенос генетического материала, прилегающего к области профага) и латеральная (описана для *S. aureus*, с помощью данного типа трансдукции возможен перенос значительных участков генетического материала и островков патогенности [9]). Влияние бактериофагов на развитие антибиотикорезистентности нельзя недооценивать, поскольку в условиях стрессовой реакции на антибиотики бактериофаги скорее дают преимущество бактериям в сохранении популяции, чем наносят вред. Так, по данным исследования *Modi* и соавторов от 2013 года, вирус мышей, получавших антибиотики был высоко обогащён генами антибактериальной устойчивости по отношению к вирусу мышей, которые антибиотики не получали [26]. По данным исследования от 2018 года большое количество копий генов антибиотикорезистентности было обнаружено в фаговой ДНК фекалий свиней с крупных свиноферм [41]. Данные метагеномных исследований, проведённых в последние годы [8, 12, 15, 22], отмечают высокую распространённость генов антибиотикорезистентности среди экологических фагов. Часто распространённость данных фагов связана с деятельностью человека. Но, к данным геномных исследований стоит подходить с осторожностью, поскольку многие из них подверглись переоценке в последующем в связи с высоким количеством примесей бактериальной ДНК в образцах.

Возможности борьбы с антибиотикорезистентностью. На данный момент тактика борьбы с антибиотикорезистентностью использует два основных клинически эффективных метода:

1. Модификация исходной формулы антибактериального препарата с целью снижения эффекта или полной ликвидации существующих специфических механизмов антибиотикорезистентности (используется в модификациях β-лактамов и тетрациклинов). Доказано, что повышение потенции препарата к мишени подавляет механизм защиты цели I типа, также современные исследования пытаются идти этим путём для создания препаратов защиты против механизмов II и III типов [42]. Так, например, тедизолид, оксазолидинон нового поколения, проявляет большую эффективность, чем исходное соединение этого класса (линезолид) против очищенных рибосом в анализе трансляции *in vitro* [34].

2. Сочетание исходных антибактериальных препаратов с препаратами, которые ингибируют известные механизмы антибиотикорезистентности (например, β-лактамы в сочетании с клавулановой кислотой). Данное направление исследований так же может быть перспективным при условии, что знания о специфичных белках защиты цели будут обогащаться. Возможно создание специфичных низкомолекулярных блокаторов.

В клинической практике так же используют нескольких антибактериальных препаратов одновременно, что значительно сокращает время «эволюционного окна» и снижает вероятность появления мутаций антибиотикорезистентности [27].

В будущем возможно создание препаратов, сочетающих в себе две данные стратегии, но при любом развитии событий не стоит забывать о мониторинге и изучении вновь возникающих механизмов антибиотикорезистентности, что в перспективе может в корне изменить стратегию создания новых антибактериальных препаратов.

Большой интерес так же вызывает разработка препаратов, сдерживающих или предотвращающих эволюцию антибиотикорезистентности. Так, в марте 2020 года в журнале «*Scientific reports*» были опубликованы данные систематического лабораторного эволюционного исследования с использованием одногеновых делеционных штаммов *E. Coli*, которые говорят о том, что штаммы, обладающие делецией в генах *arcA* и *gutM* показывали значительное снижение эволюционной активности в развитии резистентности по отношению к цеффиксиму, ципрофлоксацину и хлорамфениколу [19].

Заключение. Проблема антибиотикорезистентности является комплексной и мультидисциплинарной. Ключ к решению данной проблемы лежит в подробном и всестороннем изучении, как эволюции механизмов антибиотикорезистентности, так и непосредственно самих механизмов антибиотикорезистентности. На примере ряда исследований, приведённых выше, мы

показали, что одним из приоритетных направлений в борьбе с антибиотикорезистентностью могут стать препараты, снижающие эволюционные изменения механизмов антибиотикорезистентности. Исследования в области механизмов «защита цели» имеют важное клиническое значение, поскольку в будущем возможно создание комбинированных препаратов, которые эффективно ингибируют белки защиты. *SOS*-система определяет многие факторы защиты бактерий от антибиотикорезистентности. Разработка препаратов, ингибирующих активацию *SOS*-системы или изменяющие её работу в пользу снижения антибиотикорезистентности, также может стать перспективным направлением в борьбе с антибиотикорезистентностью. Многие авторы предостерегают высокую вероятность изменения антибиотикорезистентности в связи с пандемией *COVID-19*, но, на момент написания статьи контролируемых рандомизированных исследований по закономерностям изменений антибиотикорезистентности в период пандемии, как в иностранной, так и в российской литературе не было обнаружено.

Литература

1. Вакарина А.А., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф. Влияние бактериофагов на чувствительность условно патогенных бактерий к антибактериальным препаратам // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 2, С. 3-7. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-3-7
2. Давидович Н.В., Соловьева Н.В., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Эндоекологические аспекты устойчивости к антибиотикам: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 5, С. 31-36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-5-31-36
3. Baharoglu Z., Mazel D. *Vibrio cholerae* triggers SOS and mutagenesis in response to a wide range of antibiotics: a route towards multiresistance. // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. № 55, pp. 2438-2441. DOI: 10.1128/AAC.01549-10
4. Baron Sophie Alexandra, Christian Devaux, Philippe Colson, Didier Raoult, Jean-Marc Rolain. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? // Int J Antimicrob Agents 2020 №55(4). P. 105944. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
5. Beaber J. W., Hochhut B., Waldor M. K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. // Nature. 2004. № 427. pp.72-74. DOI: 10.1038/nature02241
6. Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O. & Piddock, L. J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. // Nat. Rev. Microbiol. 2015. №13. P. 42–51. DOI: 10.1038/nrmicro3380
7. Boeckel Thomas P Van, Charles Brower, Marius Gilbert, Bryan T Grenfell, Simon A Levin, Timothy P Robinson, Aude Teillant, Ramanan Laxminarayan. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc // Natl Acad Sci U S A 2015. №112(18). P. 5649-54. DOI: 10.1073/pnas.1503141112
8. Calero-Cáceres W., Balcázar J.L. Antibiotic resistance genes in bacteriophages from diverse marine habitats. // Sci Total Environ 2019. №654. P. 452–455. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.166
9. Chen J., Quiles-Puchalt N., Chiang Y.N., Bacigalupe R., Fillol-Salom A., Chee M.S.J., Fitzgerald J.R., Penadés J.R. Genome hypermobility by lateral transduction. // Science 2018. №362. P. 207–212. DOI: 10.1126/science.aat5867
10. Crowe-McAuliffe Caillan, Michael Graf, Paul Huter, Hiraku Takada, Maha Abdelshahid, Jiří Nováček, Victoriia Murina, Gemma C Atkinson, Vasili Haurlyliuk, Daniel N Wilson. Structural basis for antibiotic resistance mediated by the *Bacillus subtilis* ABCF ATPase VmlR. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. №115(36). P. 8978-8983. DOI: 10.1073/pnas.1808535115
11. Connell Sean R, Dobryan M Tracz, Knud H Nierhaus, Diane E Taylor. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. // Antimicrob Agents Chemother. 2003. №47(12). P. 3675-81. DOI: 10.1128/aac.47.12.3675-3681.2003
12. Debroas D, Siguret C () Viruses as key reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. ISME // J 2019. №13. P. 2856–2867 DOI: 10.1038/s41396-019-0478-9
13. Desiderato A., Barbeitos M., Gilbert C., Da Lage J. L. Horizontal Transfer and Gene Loss Shaped the Evolution of Alpha-Amylases in Bilaterians. G3// Genes, Genomes, Genetics. 2019. № 6. p. 1534. DOI: 10.1534/g3.119.400826
14. Duval Mélodie, Daniel Dar, Filipe Carvalho, Eduardo P.C. Rocha, Rotem Sorek, Pascale Cossart. HflXr, a homolog of a ribosome-splitting factor, mediates antibiotic resistance. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. №115(52). P. 13359-13364. DOI: 10.1073/pnas.1810555115
15. Enault F, Briet A, Bouteille L, Roux S, Sullivan M.B., Petit MA () Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. // ISME J 2017. №11. P. 237–247. DOI: 10.1038/ismej.2016.90
16. Getahun Haileyesus, Ingrid Smith, Kavita Trivedi, Sarah Paulin, Hanan H Balkhy. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. // Bull World Health Organ 2020. №98(7). P. 442-442A. DOI: 10.2471/BLT.20.268573

38. Tomlinson Jennifer H, Gary S Thompson, Arnout P Kalverda, Anastasia Zhuravleva, Alex J O'Neill. A target-protection mechanism of antibiotic resistance at atomic resolution: insights into FusB-type fusidic acid resistance. // *Sci Rep*. 2016. №6. P. 19524. DOI: 10.1038/srep19524 DOI: 10.2210/pdb2MZW/pdb
39. Tran, J. H., Jacoby, G. A. Hooper, D. C. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein QnrA with *Escherichia coli*. // *Antimicrob Agents Chemother*. 2005. №49(7). P. 3050-2. DOI: 10.1128/AAC.49.7.3050-3052.2005
40. Trzcinski K, B. S. Cooper, W Hryniewicz, C. G. Dowson. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // *J Antimicrob Chemother*. 2000. №45(6). P. 763-70. DOI: 10.1093/jac/45.6.763
41. Wang M., Liu P., Zhou Q., Tao W., Sun Y., Zeng Z. Estimating the contribution of bacteriophage to the dissemination of antibiotic resistance genes in pig feces. // *Environ Pollut* 2018. №238. P. 291–298. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.03.024
42. Wilson, D.N., Haurlyuk, V., Atkinson, G.C. et al. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. // *Nat Rev Microbiol* 2020. №18. P. 637-648. DOI: 10.1038/s41579-020-0386-z
43. Zavala-Flores E., Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú // *Acta Med Peru*. 2020. № 37. P. 393-395. DOI: 10.35663/amp.2020.373.1277

References

1. Vakarina AA, Kataeva LV, Stepanova TF. Vliyanie bakteriofagov na chuvstvitel'nost' uslovno patogennykh bakterij k antibakterial'nym preparatam. [The effect of bacteriophages on the sensitivity of conditionally pathogenic bacteria to antibacterial drugs] *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2019;2:3-7. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-3-7
2. Davidovich NV, Solov'eva NV, Bashilova EN, Bazhukova TA. Endoekologicheskie aspekty ustojchivosti k antibiotikam: obzor literatury [Endoecological aspects of antibiotic resistance: a literature review]. *Ekologiya cheloveka*. 2020;5:31-36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-5-31-36
3. Baharoglu Z, Mazel D. *Vibrio cholerae* triggers SOS and mutagenesis in response to a wide range of antibiotics: a route towards multiresistance. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2011; 55:2438-2441. DOI: 10.1128/AAC.01549-10
4. Baron Sophie Alexandra, Christian Devaux, Philippe Colson, Didier Raoult, Jean-Marc Rolain. Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020 Apr;55(4):105944. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105944
5. Beaber J W, Hochhut B, Waldor M K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*. 2004; 427:2-74. DOI: 10.1038/nature02241
6. Blair, J.M, Webber, M, Baylay, A., Ogbolu, D O Piddock, L J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol*. 2015; 13:42–51. DOI: 10.1038/nrmicro3380
7. Boeckel Thomas P Van, Charles Brower, Marius Gilbert, Bryan T Grenfell, Simon A Levin, Timothy P Robinson, Aude Teillant, Ramanan Laxminarayan. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 May 5;112(18):5649-54. DOI: 10.1073/pnas.1503141112
8. Calero-Cáceres W, Balcázar JL (2019) Antibiotic resistance genes in bacteriophages from diverse marine habitats. *Sci Total Environ* 654:452–455. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.166
9. Chen J, Quiles-Puchalt N, Chiang YN, Bacigalupe R, Fillol-Salom A, Chee MSJ, Fitzgerald JR, Penadés JR (2018) Genome hypermobility by lateral transduction. *Science* 362:207–212. DOI: 10.1126/science.aat5867
10. Crowe-McAuliffe Caillan, Michael Graf, Paul Huter, Hiraku Takada, Maha Abdelshahid, Jiří Nováček, Victoriia Murina, Gemma C Atkinson, Vasili Haurlyuk, Daniel N Wilson. Structural basis for antibiotic resistance mediated by the *Bacillus subtilis* ABCF ATPase VmlR. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Sep 4;115(36):8978-8983. DOI: 10.1073/pnas.1808535115
11. Connell Sean R, Dobryan M Tracz, Knud H Nierhaus, Diane E Taylor. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Dec; 47(12): 3675-81. DOI: 10.1128/aac.47.12.3675-3681.2003
12. Debroas D, Siguret C (2019) Viruses as key reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *ISME J* 13:2856–2867 DOI: 10.1038/s41396-019-0478-9
13. Desiderato A, Barbeitos M, Gilbert C, Da Lage J L. Horizontal Transfer and Gene Loss Shaped the Evolution of Alpha-Amylases in Bilaterians. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 2019;6:1534. DOI: 10.1534/g3.119.400826
14. Duval Mélodie, Daniel Dar, Filipe Carvalho, Eduardo P C Rocha, Rotem Sorek, Pascale Cossart. HflXr, a homolog of a ribosome-splitting factor, mediates antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 26;115(52):13359-13364. DOI: 10.1073/pnas.1810555115

15. Enault F, Briet A, Bouteille L, Roux S, Sullivan MB, Petit MA (2017) Phages rarely encode antibiotic resistance genes: a cautionary tale for virome analyses. *ISME J* 11:237–247. DOI: 10.1038/ismej.2016.90
16. Getahun Haileyesus, Ingrid Smith, Kavita Trivedi, Sarah Paulin, Hanan H Balkhy. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ* 2020 Jul 1;98(7):442-442A. DOI: 10.2471/BLT.20.268573
17. Guo Xiaohu, Kristin Peisker, Kristina Bäckbro, Yang Chen, Ravi Kiran Koripella, Chandra Sekhar Mandava, Suparna Sanyal, Maria Selmer. Structure and function of FusB: an elongation factor G-binding fusidic acid resistance protein active in ribosomal translocation and recycling. *Open Bio*. 2012 Mar;2(3):120016. DOI: 10.1098/rsob.120016 DOI: 10.2210/pdb4ado/pdb
18. Hernando-Amado S, Sanz-Garcia F, Martinez J L. Antibiotic Resistance Evolution Is Con-tingent on the Quorum Sensing Response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular biology and evolution*. 2019; 36 (10): 2238-2251. DOI: 10.1093/molbev/msz144
19. Horinouchi, T, Maeda, T, Kotani, H. et al. Suppression of antibiotic resistance evolution by single-gene deletion. *Sci Rep* 10, 4178 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-60663-6
20. Lai Chih-Cheng, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, Po-Ren Hsueh. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar; 55(3):105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
21. Laxminarayan, R, Matsoso, P, Pant, S, Brower, C, Røttingen, J A, Klugman, K, and Davies, S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* 387 (10014). 2016, 168– 175. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00474-2
22. Lekunberri I, Subirats J, Borrego CM, Balcázar JL (2017a) Exploring the contribution of bacteriophages to antibiotic resistance. *Environ Pollut* 220;981–984. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.11.059
23. Maslowska KH, Makiela-Dzbenska K, Fijalkowska IJ. The SOS system: A complex and tightly regulated response to DNA damage. *Environ Mol Mutagen*. 2019;60(4):368-384. DOI:10.1002/em.22267
24. McEwen S A, Collignon P J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6 (2). DOI:10.1128/microbiolspec
25. McLaws, F B, Larsen, A R, Skov, R L, Chopra, I O'Neill, A. J. Distribution of fusidic acid resistance determinants in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Mar;55(3):1173-6. DOI: 10.1128/AAC.00817-10
26. Modi SR, Lee HH, Spina CS, Collins JJ (2013) Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature* 499:219–222. DOI: 10.1038/nature12212
27. Munck Christian, Heidi K. Gumpert, Annika I. Nilsson Wallin, Harris H. Wang and Morten O. A. Sommer. Prediction of resistance development against drug combinations by collateral responses to component drugs. *Science Translational Medicine* 12 Nov 2014;6:262ra156. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009940
28. Nathan Carl, Otto Cars. Antibiotic Resistance — Problems, Progress, and Prospects. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6; 371(19):1761-3. DOI: 10.1056/NEJMp1408040
29. Newman D J, Cragg G M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016; 79:629-661. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055
30. Nguyen Fabian, Agata L Starosta, Stefan Arenz, Daniel Sohmen, Alexandra Dönhöfer, Daniel N Wilsson. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem*. 2014 May;395(5):559-75. DOI: 10.1515/hsz-2013-0292
31. Nishimoto Yutaka, Nobumichi Kobayashi, Mohammed Mahbub Alam, Masaho Ishino, Nobuyuki Uehara, Naoki Watanabe. Analysis of the prevalence of tetracycline resistance genes in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* in a Japanese hospital. *Microb Drug Resist*. Summer 2005;11(2):146-53. DOI: 10.1089/mdr.2005.11.146
32. Radman M. 1974. Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *Escherichia coli*: SOS repair hypothesis in: Prakash L, Sherman F, Miller M, Lawrence C, Tabor H, editors. *Mol Environ Asp Mutagen*. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher; pp. 128–142.
33. Rodriguez-Rojas A, Oliver A, Blazquez J. Intrinsic and environmental mutagenesis drive diversification and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung infection. *J. Infect. Dis*. 2012; 205:121-127. DOI: 10.1093/infdis/jir690
34. Shaw K J, S Poppe, R Schaadt, V Brown-Driver, J Finn, C M Pillar, D Shinabarger, G Zurenko. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Dec;52(12):4442-7. DOI: 10.1128/AAC.00859-08
35. Sehnal D, AS Rose, J. Kovca, S K. Burley, S. Velankar (2018) Mol*: Towards a common library and tools for web molecular graphics MolVA/EuroVis Proceedings. DOI:10.2312/molva.20181103
36. Shen Yinfang, Jiehao Cai, Mark R Davies, Chi Zhang, Kun Gao, Dan Qiao, Haoqin Jiang, Weilei Yao, Yuefang Li, Mei Zeng, Mingliang Chen. Identification and Characterization of Fluoroquinolone Non-susceptible *Streptococcus pyogenes* Clones Harboring Tetracycline and Macrolide Resistance in Shanghai, China. *Front Microbiol*. 2018 Mar 23; 9:542. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00542. eCollection 2018

37. Su, W, Kumar, V, Ding, Y, Ero, R, Serra, A, Lee, B S T, Wong, A S W, Shi, J, Sze, S K, Yang, L, Gao, Y G. Ribosome protection by antibiotic resistance ATP-binding cassette protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 15 мая;115(20):5157-5162. DOI: 10.1073/pnas.1803313115 DOI: 10.2210/pdb5ZLU/pdb

38. Tomlinson Jennifer H, Gary S Thompson, Arnout P Kalverda, Anastasia Zhuravleva, Alex J O'Neill. A target-protection mechanism of antibiotic resistance at atomic resolution: insights into FusB-type fusidic acid resistance. Sci Rep. 2016 Jan 19; 6:19524. DOI: 10.1038/srep19524 DOI: 10.2210/pdb2MZW/pdb

39. Tran, JH, Jacoby, G A Hooper, D C. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein QnrA with Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):3050-2. DOI: 10.1128/AAC.49.7.3050-3052.2005

40. Trzcinski K, B S Cooper, W Hryniewicz, C G Dowson. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother. 2000 Jun;45(6):763-70. DOI: 10.1093/jac/45.6.763

41. Wang M, Liu P, Zhou Q, Tao W, Sun Y, Zeng Z (2018) Estimating the contribution of bacteriophage to the dissemination of antibiotic resistance genes in pig feces. Environ Pollut 238:291–298. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.03.024

42. Wilson, DN, Hauryliuk, V, Atkinson, GC. et al. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. Nat Rev Microbiol 18; 637-648 (2020). DOI: 10.1038/s41579-020-0386-z

43. Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú Acta Med Peru. 2020; 37:393-395. DOI: 10.35663/amp.2020.373.1277

Библиографическая ссылка:

Маришко В.А., Маришко В.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №3. Публикация 3-4. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/3-4.pdf> (дата обращения: 02.06.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-3-4. EDN SLMYPL*

Bibliographic reference:

Mariyko VA, Mariyko VV. Sovremennoe sostoyanie problemy antibiotikorezistentnosti (obzor literatury) [The current state of the problem of antibiotic resistance (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2025 [cited 2025 Jun 02];3 [about 13 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-3-3-4. EDN SLMYPL

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-3/e2025-3.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY