

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 577.181

Антибиотикорезистентность и новые антимикробные стратегии: изучение проблем устойчивости к антибиотикам и разработки новых лекарственных средств

*Д. А. Бурмистров¹, А. В. Гречман², Р. В. Чернецов³,
В. А. Юзюк⁴, А. О. Бекмурзаева⁵*

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Южно-Уральский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова,
Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁵ Сургутский государственный университет,
Российская Федерация, 628412, Сургут, пр. Ленина, 1

Для цитирования: Бурмистров Д. А., Гречман А. В., Чернецов Р. В., Юзюк В. А., Бекмурзаева А. О. Антибиотикорезистентность и новые антимикробные стратегии: изучение проблем устойчивости к антибиотикам и разработки новых лекарственных средств // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 265–277.

<https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.306>

Устойчивость к антибиотикам представляет собой серьезную глобальную угрозу для эффективности антибактериальной терапии и здравоохранения в целом, требуя немедленного внимания со стороны исследователей, медицинских работников и фармацевтических компаний, а также государственных организаций. В данном обзоре подробно рассматриваются основные механизмы антибиотикорезистентности, такие как эффлюксные насосы, ферментативная инактивация антибиотиков, изменения в клеточных мишенях и биопленки, которые играют ключевую роль в защите бактерий от внешнего воздействия, способствуя их выживанию. Также обсуждаются альтернативные стратегии разработки новых антимикробных препаратов, направленных на преодоление этих механизмов и предотвращение дальнейшего распространения устойчивости. Особое внимание уделяется инновационным подходам, таким как фаготерапия, использование

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2024

антимикробных пептидов, наноантибиотиков, методов иммунной терапии и технологий CRISPR-Cas, открывающих перспективы для преодоления резистентности. Рассматриваются новые препараты, требующие дальнейшего изучения их эффективности, взаимодействия с бактериями, обсуждается использование биоматериалов и наночастиц для доставки. В настоящем обзоре анализируются возможные пути улучшения эффективности клинических испытаний новых препаратов. Подчеркивается важность привлечения частного и государственного финансирования для поддержки исследований.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, новые антимикробные стратегии, антибиотики, механизмы резистентности, фаготерапия, антимикробные пептиды.

Введение

Ведущие профессиональные организации по всему миру, включая Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) и Центры по контролю и профилактике заболеваний, признают устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) угрозой здоровью человека во всем мире. По оценкам экспертов [1], к 2050 г. смертность от УПП может достигнуть 10 млн человек в год. В период с 2000 по 2015 г. потребление антибиотиков, выраженное в суточных дозах, увеличилось на 65 %. Ожидается, что до 2030 г. оно увеличится еще на 200 % [2]. Обзор доклинических и клинических антибактериальных препаратов, проведенный ВОЗ в 2022 г.¹, выявил 27 антибиотиков против приоритетных бактериальных патогенов группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species*) на стадии клинической разработки. Из них только шесть названы инновационными. При этом по данным 2019 г. на долю патогенов ESKAPE пришлось 73,4 % смертей, связанных с УПП [2]. В этом контексте новые подходы к разработке антибиотиков и альтернативных противомикробных агентов могут сыграть ключевую роль в преодолении бактериальной резистентности. Настоящий обзор стремится систематизировать данные о механизмах устойчивости к антибиотикам и рассмотреть новые стратегии борьбы с бактериальной резистентностью.

Механизмы резистентности к антибиотикам

Несмотря на то, что существует достаточное количество антибиотиков и природных антимикробных веществ, бактерии всегда развивают релевантные стратегии, позволяющие ослабить действие антибиотиков. Некоторые механизмы устойчивости играют дополнительные функции в метаболизме бактериальных клеток. Например, эффлюксные насосы, которые выводят определенные антибиотики за пределы клеточной мембраны, также выводят ионы тяжелых металлов для защиты собственной клетки [3]. Столкнувшись с действием антибиотиков, бактерии постоянно развивают механизмы защиты (табл. 1). Понимание механизмов защиты бактерий имеет решающее значение для разработки новых антибиотиков и поддержания эффективности существующих.

¹ Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Report 2022. World Health Organization (WHO). URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 16.05.2024).

Таблица 1. Стратегии резистентности бактериальных клеток к антибиотикам

Стратегия защиты	Механизм резистентности	Описание
Предотвращение накопления антибиотиков в клетках	Ограниченное проникновение антибиотиков в клетку	Уменьшение количества пориновых каналов на внешней мембране грамотрицательных бактерий ограничивает проникновение β -лактамов и хинолонов в клетку
	Увеличение скорости изгнания антибиотиков из клетки	Эффлюксные насосы цитоплазматической мембраны удаляют антибиотики из клеток, что оборачивается устойчивостью ко всем классам антибиотиков, кроме полимиксинов, которые нарушают целостность наружной мембраны грамотрицательных бактерий, вызывая их гибель
Модификация целевой молекулы антибиотика	Модификации 30S- или 50S-субъединиц рибосом	Резистентность к антибиотикам, влияющим на выработку белка, развивается из-за модификации 30S- или 50S-субъединиц рибосом и наблюдается к аминогликозидам, тетрациклину, макролидам, хлорамфениколу, линкозамидам и стрептограминам
	Изменения пенициллинсвязывающего белка	Пенициллинсвязывающие белки играют критическую роль в биосинтезе клеточной стенки. Структурные или функциональные изменения этих белков формируют устойчивость бактерий к β -лактамам антибиотикам
	Изменения ДНК-гиразы и топоизомеразы	Антибиотики класса хинолонов нацелены на ферменты, участвующие в репликации ДНК. Структурные модификации данных ферментов формируют устойчивость к данным антибиотикам
	Изменения D-аланил-D-аланина	D-аланил-D-аланина является ключевым элементом в создании клеточной стенки, и его модификации приводят к развитию устойчивости к антибиотикам
	Изменение РНК-полимеразы	Мутации в гене <i>rpoB</i> , кодирующем β -субъединицу РНК-полимеразы, изменяют ее структуру, это снижает эффективность связывания антибиотика с РНК-полимеразой, что обуславливает резистентность к антибиотикам класса рифампицина
Инактивация антибиотиков ферментами	Ферменты бета-лактамазы	Данные ферменты гидролизуют антибиотики класса β -лактамов, приводя к развитию устойчивости
	Ферменты, модифицирующие аминогликозиды	Данные ферменты препятствуют связыванию антибиотиков с рибосомальной мишенью в различных штаммах <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> и <i>S. pneumoniae</i> , что чревато устойчивостью к антибиотикам классов аминогликозиды и фторхинолоны
	Ферменты хлорамфеникол-ацетилтрансферазы	Данные ферменты инактивируют антибиотики класса хлорамфениколов и его аналогов

Составлено по: [4–15].

Эффективность антибиотиков постоянно снижается из-за роста резистентности. Глобальной стратегией по борьбе с УПП является разработка новых противомикробных препаратов против бактерий группы ESCAPE, которые представляют угрозу из-за высокой степени устойчивости к антибиотикам [1].

Проблемы открытия и разработки эффективных новых антибиотиков

На данный момент на стадии разработки находится недостаточно антимикробных препаратов, способных справиться с УПП. По данным ВОЗ, в 2022 г. в клинической разработке находилось около 45 антибиотиков, из них только 27 нацелены на приоритетные патогены группы ESCAPE, и только 6 — на грамотрицательные бактерии². При этом многие из препаратов-кандидатов принесут ограниченную пользу по сравнению с существующими средствами лечения. В 2021 г. на доклинической стадии испытаний находилось более 200 противомикробных препаратов. Но только 1 из 15 антибиотиков существующих классов и 1 из 30 антибиотиков новых классов выйдет на рынок со стадии доклинической разработки, что займет до 15 лет и обойдется свыше \$1 млрд [16].

Чтобы преодолеть кризис в поиске новых антибиотиков традиционным методом скрининга химических библиотек, последние годы для этой цели стали применять искусственный интеллект, машинное обучение и анализ больших данных, что потенциально может значительно ускорить разработку новых антибиотиков [17, 18]. С помощью технологий уже открыт галицин — антибактериальная молекула с активностью в отношении широкого спектра патогенных и резистентных бактерий, которая была идентифицирована среди более чем 107 млн других молекул [19], и динобактин, который продемонстрировал бактерицидную активность против грамотрицательных бактерий, устойчивых к другим антибиотикам [20]. Несмотря на некоторый успех, дальнейшее тестирование и регистрация новых препаратов встречают некоторые препятствия.

Экономические и временные сложности. Разработка новых антибиотиков является чрезвычайно дорогостоящим процессом, стоимость которого превышает 1 млрд долларов. Также значительным является временной аспект: от исследования до рыночного одобрения в среднем проходит 13–14 лет [16]. Инвестиции в исследование считаются высокорискованными — только небольшая доля изначально исследуемых соединений добивается стадии одобрения и выхода на рынок: всего 1 из 5000 открытых веществ доходит до стадии клинических испытаний [16]. Длительный и дорогостоящий процесс разработки новых антибиотиков, а также низкая рентабельность приводят к сокращению инвестиций со стороны фармкомпаний, при этом прорыва в исследованиях не происходит [21].

Развитие резистентности. Бактерии способны адаптироваться к новым антибиотикам за аномально короткие периоды, что делает новые препараты неэффективными еще до их выхода на рынок [1, 22]. Исследования показывают, что уровень резистентности к некоторым новым антибиотикам может возрастать в гео-

² Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Report 2022. World Health Organization (WHO). URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364996/9789240062702-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 16.05.2024).

метрической прогрессии в течение двух лет после начала их использования в клинической практике³. Также затрудняет предварительную разработку эффективных препаратов ограниченное понимание механизмов устойчивости бактерий.

Научные ограничения. Большинство потенциальных мишеней для действия антибиотиков уже исследованы или использованы, а оставшиеся могут быть недостаточно эффективны и безопасны. Последний новый антибиотик даптомицин был открыт в 1980-х гг. [23], а зарегистрирован только в 2003 г.⁴ Традиционные методы скрининга изолятов из окружающей среды или химических библиотек не привели к созданию нового препарата в течение последних 30 лет. Вероятность успешного нахождения нового антибиотика крайне низка, что обуславливает необходимость инвестиций в новые методы исследований [24].

Нормативные и регуляторные требования. Процесс получения регуляторного одобрения для новых антибиотиков достаточно долгий из-за строгих требований к безопасности и эффективности. В США процесс одобрения нового препарата занимает до восьми лет [16]. Вывод лекарства на рынок также не гарантирует успеха для фармацевтической компании, например в случае отзыва препарата из-за обнаружения побочных эффектов или недостаточной эффективности. Это увеличивает финансовые и репутационные риски [21]. Так в 2023 г. обанкротилось 28 биотехнологических компаний, по сравнению с девятью в 2021 г. Причиной закрытия некоторых из них было отсутствие положительных результатов исследования новых препаратов при клинических испытаниях.

Этические ограничения. Клинические испытания новых антибиотиков поднимают сложные этические вопросы, особенно при исследовании их преимуществ перед существующими препаратами. Клинические испытания требуют строгого соблюдения этических стандартов, то есть пациенты должны получать либо стандартное лечение, либо новый препарат, что ведет к конфликту интересов и потенциальному риску для пациентов [24].

Учитывая перечисленные сложности и неоспоримую потребность в разработке новых антибиотиков и в альтернативных антимикробных препаратах, усилия должны быть направлены на поддержку научных исследований через государственное финансирование и международное сотрудничество. Современные технологии, такие как искусственный интеллект, геномная инженерия, нанотехнологии, секвенирование биополимеров последнего поколения, разрушают традиционные ограничения в разработке лекарств и могут способствовать прорыву в поиске новых антимикробных препаратов.

Новые антимикробные стратегии

Проблема устойчивости к антибиотикам не может быть однажды решена навсегда, необходимость разработки новых противомикробных препаратов или антимикробных стратегий постоянно будет сопутствовать развитию человечества. Скорость распространения антибиотикорезистентности и множественной лекар-

³ Ibid.

⁴ U. S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-572_Cubicin.cfm; text=Approval%20Date%3A%209%2F12%2F2003 (дата обращения: 16.05.2024).

ственной устойчивости (МЛУ) бактерий к антибиотикам стимулирует поиск альтернативных препаратов, поэтому в последние годы наблюдается рост числа исследований в области нестандартных подходов к преодолению устойчивости к антибиотикам, которые стараются преодолеть механизмы резистентности, используя различные точки приложения. Среди стратегий, направленных на преодоление механизмов резистентности бактерий к антибиотикам, выделяют следующие.

Антибиотические адъюванты — это соединения, которые не обладают прямым бактерицидным действием, но увеличивают эффективность антибиотиков путем ингибирования механизмов устойчивости [25]. Идентифицированы производные пиррола, способные ингибировать эффлюксные транспортеры семейства RND (Resistance-Nodulation-Division) — системы, которые обеспечивают активное выведение антибиотиков из клеток и являются ключевым механизмом множественной лекарственной устойчивости грамотрицательных бактерий. Обнаруженные вещества повышали восприимчивость мультирезистентных штаммов *E. coli*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* к нескольким антибиотикам *in vitro*. Использование комбинации производных пиррола приводило к снижению бактериальной нагрузки *in vivo* [26]. Ряд полиазотистых адъювантов показал умеренную антибактериальную активность при совместном введении с известными антибиотиками для ингибирования роста *E. coli* дикого типа и *P. aeruginosa*. Все изученные антибиотики были способны накапливаться в достаточной концентрации в бактериях только при воздействии адъювантов [27]. Полисахаридные конъюгаты усиливали накопление рифампицина внутри микобактерий с МЛУ, восстанавливали его эффективность и предотвращали резистентность бактерий на протяжении 30 поколений [28].

Фаготерапия является перспективным методом преодоления антибиотикорезистентности, основанным на использовании бактериофагов (фагов) — вирусов, специфически инфицирующих бактерии [29]. Механизм действия бактериофагов заключается в их высокой специфичности к бактериальным хозяевам, что позволяет целенаправленно воздействовать на патогенные микроорганизмы. Фаг прикрепляется к поверхности бактериальной клетки, используя специфические рецепторы, и вводит свой генетический материал в клетку, что приводит к репликации фага и лизису бактерии. В литическом цикле после внедрения фагового ДНК или РНК в бактериальную клетку начинается синтез новых фаговых частиц, и когда их количество достигает критического уровня, бактериальная клетка разрушается, освобождая новые фаги. Преимущества фаготерапии включают высокую специфичность, позволяющую минимизировать побочные эффекты, эволюционную адаптивность фагов, снижающую риск развития устойчивости, и экологическую безопасность, так как фаги являются естественными компонентами экосистем. Тем не менее фаготерапия сталкивается с проблемами, такими как стабильность и хранение фагов, их чувствительность к условиям хранения и транспортировки, иммунный ответ организма человека, который может вырабатывать антитела против фагов, и регуляторные барьеры, замедляющие процесс принятия фаготерапии в клиническую практику. Фаготерапия может быть персонализирована для борьбы с инфекцией, устойчивой к противомикробным препаратам. Фазу 1b/2 клинических испытаний проходит фаговый коктейль для пациентов с муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*. Положительный ответ на лечение наблюдается у более чем 50 % пациентов, но у некоторой части из них клиническая польза была

незначительной. Развития резистентности к препарату не наблюдалось даже при использовании одного фага [30]. Некоторые типы фагов показали эффективность в лечении МЛУ, тяжелых инфекций (сепсис, менингит, пневмония, остеомиелит, септический артрит, пиелонефрит, хронические незаживающие раны, пародонтит) и хронических бактериальных инфекций, связанных с биопленками [31–32]. При этом большинство исследований фаготерапии — исследования серии случаев, когда препараты использовались в качестве поддерживающего лечения, то есть в них отсутствовали группы отрицательного контроля [30, 33]. Стоит учитывать, что такие исследования имеют «качество от низкого до среднего, с высоким риском систематической ошибки и большой гетерогенностью» [34].

Наноантибиотики — это наноразмерные препараты, которые состоят из чистых молекул антибиотика размером 1–100 нм или физически прикрепленных к наночастицам молекул антибиотика [24]. Созданные на основе ауранофина (препарат для лечения ревматоидного артрита) нанокластеры золота показали эффективность против ряда бактерий, включая высокорезистентные патогены группы ESCAPE [35]. Другой тип наноантибиотиков на основе наночастиц оксида цинка подавлял рост грамположительных (*S. Aureus*, *S. pyogenes*) и грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*) бактерий, при этом эффективность усиливалась с повышением дозы [36]. Показано, что антибиотик, доставленный с помощью наночастиц или включенный в них, оказывает большее ингибирующее действие на рост бактерий, по сравнению с классической формой антибиотика [37–38].

Иммунотерапия — использование вакцин, препаратов на основе антител или Т-клеток, манипуляция уровнем цитокинов для лечения бактериальных инфекций. Моноклональные антитела распознают и связываются с антигенами бактерий, что маркирует их для уничтожения иммунной системой. Так, антитела против поверхностных антигенов *S. aureus* распознавали бактерии не только в биопленке, но и в свободном состоянии *in vitro*. Затем была показана способность антител обнаруживать биопленки и на мышинной модели [39]. Моноклональные антитела, нацеленные на *A. baumannii*, приводили к снижению уровня бактериемии, усиливали производство цитокинов, повышая выживаемость животных при летальном сепсисе и пневмонии [40]. Терапия цитокинами заключается во введении различных веществ для усиления общей иммунной реакции против бактериальной инфекции. Например, фармакологическое ингибирование каспазы-8 улучшает выживаемость на моделях инфекции *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae* за счет увеличения выработки цитокинов и притока нейтрофилов к очагу инфекции [41].

Антимикробные пептиды (АМП) — биологически активные соединения, которые уничтожают бактерии за счет изменения проницаемости клеточной мембраны, ингибирования синтеза белка и/или ДНК бактериальной клетки. Обнаружено свыше 3 тыс. природных АМП [42–43], некоторые из которых (полимиксин В, ванкомицин) одобрены для клинического применения [44]. Один из природных пептидов — АМП мечехвоста — избирательно связывает и разрушает мембраны уропатогенных штаммов *E. coli*, снижая их внутримикрофагальную выживаемость [45]. Также на стадии разработки находится синтетический пептид MSI-594, который потенциально имеет антимикробную активность широкого спектра за счет разрушения клеточной мембраны [46].

Технологии CRISPR-Cas (clustered regularly interspaced short palindromic repeats and crispr-associated proteins) представляют собой метод борьбы с антибиотикорезистентностью, который заключается в редактировании геномов клеток-хозяина или генома бактериальных агентов. Система CRISPR-Cas состоит из двух основных компонентов: участка CRISPR, который представляет собой набор коротких повторяющихся последовательностей ДНК, и белков Cas, выполняющих роль молекулярных ножниц. Процесс редактирования начинается с того, что RNA-направляющая молекула, известная как crRNA (CRISPR RNA), связывается с комплексом белка Cas, чаще всего Cas9. Данная направляющая RNA обеспечивает специфическое распознавание и связывание с целевой последовательностью ДНК. Когда комплекс crRNA-Cas9 находит свою целевую последовательность в геноме, белок Cas9 разрезает обе цепи ДНК. В результате образуется двуцепочечный разрыв (double-strand break, DSB), который затем может быть восстановлен клеточными механизмами репарации ДНК. Несмотря на значительный прогресс, технологии CRISPR-Cas сталкиваются с рядом вызовов, включая возможность непреднамеренных изменений в геноме (off-target effects), эффективность доставки компонентов системы в клетки, а также этические и правовые вопросы, связанные с редактированием генома человека и других организмов. Решение подобных проблем требует дальнейших исследований и разработок, тщательного анализа и обсуждения на уровне общества и официальных институций. Системы CRISPR-Cas, нацеленные на плазмиды с генами β -лактамаз, были разработаны для *E. coli*. В доклинических исследованиях они приводили к элиминации резистентных бактерий из популяции и увеличивали их чувствительность к β -лактамным антибиотикам [47–48]. Другой препарат на основе CRISPR-Cas13a специфически уничтожал устойчивые к карбапенемам *E. coli* и метициллин-резистентные *S. aureus* путем распознавания соответствующих генов устойчивости к антибиотикам [49].

Ингибирование кворум-сенсинга — подавление межклеточной коммуникации, с помощью которой бактерии синхронизируют образование биопленок и секрецию факторов вирулентности [50]. Исследования подобных ингибиторов на данный момент сосредоточены на синтезе и поиске перспективных молекул среди кандидатов. Так, среди 26 потенциальных ингибиторов кворума три показали ингибирующую активность, но не привели к гибели бактерий *Chromobacterium violaceum* [51]. В другом исследовании было показано, что только одно соединение из целого ряда ингибировало чувство кворума, уменьшало толщину биопленки *P. aeruginosa* и показало умеренную токсичность для роста бактерий [52].

Традиционные антибиотики обладают ограниченной эффективностью в отношении патогенов с МЛУ группы ESKAPE, поэтому и разработка альтернативных стратегий — неизбежное и перспективное направление. Подобные научные исследования требуют совместных усилий ученых, клиницистов, фармацевтической индустрии и государства. Финансовая поддержка и улучшение регуляторной базы могут способствовать более быстрому внедрению найденных решений в клиническую практику.

Выводы

Применение искусственного интеллекта может значительно ускорить поиск новых антимикробных соединений или потенциальных мишеней действия препаратов. Кроме того, CRISPR-Cas системы направленного редактирования генома

открывают перспективы в создании препаратов для точечного разрушения генов устойчивости. Перспективным направлением в борьбе с антибиотикорезистентностью является фаготерапия. Фаговые коктейли могут целенаправленно уничтожать патогенные бактерии без ущерба остальной микрофлоре, что дает этим препаратам преимущество по сравнению с антибактериальной терапией. Дальнейшее изучение альтернативных антимикробных стратегий необходимо для глубокого понимания механизмов резистентности и способов ее обхода. Разработки потенциальных антимикробных веществ сталкиваются с недостатком знаний о механизмах их взаимодействия с патогенными бактериями и изменении этого механизма при изучении биопленок.

Несмотря на возможные успехи в разработке антибиотиков и альтернативных препаратов, их испытания и регистрация могут столкнуться с препятствиями, которые замедлят их поступление в клиническую практику. Многие фармацевтические компании отказываются от исследований в этой области из-за длительного процесса разработки, больших финансовых затрат и потенциальных рисков. В этих условиях критически важна поддержка со стороны правительств и международных организаций, которые могут мотивировать и поддерживать научный и фармакологический кластеры на пути разработки и регистрации новых антимикробных препаратов.

Вопрос устойчивости к антибиотикам остается в центре внимания глобально го здравоохранения, так как традиционные методы лечения теряют свою эффективность, а разработка новых антибиотиков усложняется с каждым новым открытием. Альтернативные подходы предлагают новые возможности для преодоления антибиотикорезистентности, поддерживая эффективность антибиотиков и предоставляя новые терапевтические варианты для лечения инфекций. Комплексное использование новых технологий вместе с международным сотрудничеством может предоставить инструменты для управления глобальной угрозой антибиотикорезистентности. Особое внимание следует уделять разработке стратегий, направленных на минимизацию развития устойчивости и улучшение доступа к новым антимикробным средствам.

Литература/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, vol. 399, no. 10325, pp. 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. Klein E. Y., Van Boeckel T. P., Martinez E. M., Pant S., Gandra S., Levin S. A., Goossens H., Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2018, vol. 115, no. 15, pp. E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
3. Du D., Wang-Kan X., Neuberger A., van Veen H. W., Pos K. M., Piddock L. J. V., Luisi B. F. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, vol. 16, no. 9, pp. 523–539. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>
4. Imai Y., Meyer K. J., Iinishi A., Favre-Godal Q., Green R., Manuse S., Caboni M., Mori M., Niles S., Ghiglieri M., Honrao C., Ma X., Guo J. J., Makriyannis A., Linares-Otaya L., Böhringer N., Wuisan Z. G., Kaur H., Wu R., Mateus A., Typas A., Savitski M. M., Espinoza J. L., O'Rourke A., Nelson K. E., Hiller S., Noinaj N., Schäberle T. F., D'Onofrio A., Lewis K. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens. *Nature*, 2019, vol. 576, no. 7787, pp. 459–464. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1791-1>

5. Halawa E. M., Fadel M., Al-Rabia M. W., Behairy A., Nough N. A., Abdo M., Olga R., Fericean L., Atwa A. M., El-Nablaway M., Abdeen A. Antibiotic action and resistance: Updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. *Front. Pharmacol.*, 2024, vol. 14, p. 1305294. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1305294>
6. Singh S., Singh S.K., Chowdhury I., Singh R. Understanding the Mechanism of Bacterial Biofilms Resistance to Antimicrobial Agents. *Open Microbiol. J.*, 2017, vol. 11, pp. 53–62. <https://doi.org/10.2174/1874285801711010053>
7. Fernández-Billón M., Llambías-Cabot A. E., Jordana-Lluch E., Oliver A., Macià M. D. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Biofilm*, 2023, vol. 5, p. 100129. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2023.100129>
8. Sodhi K. K., Singh C. K., Kumar M., Singh D. K. Whole-genome sequencing of *Alcaligenes* sp. strain MMA: Insight into the antibiotic and heavy metal resistant genes. *Front. Pharmacol.*, 2023, vol. 14, pp. 1144561–1144611. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1144561>
9. Hirsch J., Klostermeier D. What makes a type IIA topoisomerase a gyrase or a Topo IV? *Nucleic Acids Res.*, 2021, vol. 49, no. 11, pp. 6027–6042. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab270>
10. Bodoev I. N., Smirnov G. B., Shitikov E. A., Ilina E. N. Formation of resistance to quinolones in *Escherichia coli* strains with defects in replication, recombination, and repair genes. *Problemy meditsinskoi mikologii*, 2020, vol. 22, no. 3, pp. 52–52. (In Russian)
11. Peschel A., Vuong C., Otto M., Götz F. The D-alanine residues of *Staphylococcus aureus* teichoic acids alter the susceptibility to vancomycin and the activity of autolytic enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, vol. 44, no. 10, pp. 2845–2847. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2845-2847.2000>
12. Patel Y., Soni V., Rhee K. Y., Helmann J. D. Mutations in *rpoB* That Confer Rifampicin Resistance Can Alter Levels of Peptidoglycan Precursors and Affect β -Lactam Susceptibility. *mBio*, 2023, vol. 14, no. 2, e0316822. <https://doi.org/10.1128/mbio.03168-22>
13. Hasan C. M., Dutta D., Nguyen A. N. T. Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook. *Antibiotics* (Basel), 2021, vol. 11, no. 1, p. 40. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010040>
14. Chavada J., Muneshwar K. N., Ghulaxe Y., Wani M., Sarda P. P., Huse S. Antibiotic Resistance: Challenges and Strategies in Combating Infections. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 9, e46013. <https://doi.org/10.7759/cureus.46013>
15. Varela M. F., Stephen J., Lekshmi M., Ojha M., Wenzel N., Sanford L. M., Hernandez A. J., Parvathi A., Kumar S. H. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics* (Basel), 2021, vol. 10, no. 5, p. 593. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593>
16. Paul S. M., Mytelka D. S., Dunwiddie C. T., Persinger C. C., Munos B. H., Lindborg S. R., Schacht A. L. How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, vol. 9, no. 3, pp. 203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
17. Oselusi S. O., Dube P., Odugbemi A. I., Akinyede K. A., Ilori T. L., Egieyeh E., Sibuyi N. R., Meyer M., Madihe A. M., Wyckoff G. J., Egieyeh S. A. The role and potential of computer-aided drug discovery strategies in the discovery of novel antimicrobials. *Comput. Biol. Med.*, 2024, vol. 169, p. 107927. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.107927>
18. Aminov R. I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.*, 2010, vol. 1, p. 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
19. Stokes J. M., Yang K., Swanson K., Jin W., Cubillos-Ruiz A., Donghia N. M., MacNair C. R., French S., Carfrae L. A., Bloom-Ackermann Z., Tran V. M., Chiappino-Pepe A., Badran A. H., Andrews I. W., Chory E. J., Church G. M., Brown E. D., Jaakkola T. S., Barzilay R., Collins J. J. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*, 2020, vol. 180, no. 4, pp. 688–702.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
20. Miller R. D., Iinishi A., Modaresi S. M., Yoo B.-K., Curtis T. D., Lariviere P. J., Liang L., Son S., Nicolau S., Bargabos R., Morrisette M., Gates M. F., Pitt N., Jakob R. P., Rath P., Maier T., Malyutin A. G., Kaiser J. T., Niles S., Karavas B., Ghiglieri M., Bowman S. E. J., Rees D. C., Hiller S., Lewis K. Computational identification of a systemic antibiotic for gram-negative bacteria. *Nat. Microbiol.*, 2022, vol. 7, no. 10, pp. 1661–1672. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01227-4>
21. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: An overview and analysis. Geneva, World Health Organization, 2021, 59 p.
22. Felden B., Cattoir V. Bacterial Adaptation to Antibiotics through Regulatory RNAs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 5, e02503-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02503-17>

23. Lewis K. The Science of Antibiotic Discovery. *Cell*, 2020, vol. 181, no. 1, pp. 29–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056>
24. McDevitt D., Rosenberg M. Exploiting genomics to discover new antibiotics. *Trends Microbiol.*, 2001, vol. 9, no. 12, pp. 611–617. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02235-1](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02235-1)
25. Mahey N., Tambat R., Kalia R., Ingavale R., Kodesia A., Chandal N., Kapoor S., Verma D.K., Thakur K.G., Jachak S., Nandanwar H. Pyrrole-based inhibitors of RND-type efflux pumps reverse antibiotic resistance and display anti-virulence potential. *PLoS Pathog.*, 2024, vol. 20, no. 4, e1012121. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012121>
26. Pugh B.A., Rao A.B., Angeles-Solano M. Design and evaluation of poly-nitrogenous adjuvants capable of potentiating antibiotics in Gram-negative bacteria. *RSC Med. Chem.*, 2022, vol. 13, no. 9, pp. 1058–1063.
27. Mu S., Zhu Y., Wang Y., Qu S., Huang Y., Zheng L., Duan S., Yu B., Qin M., Xu F.J. Cationic Polysaccharide Conjugates as Antibiotic Adjuvants Resensitize Multidrug-Resistant Bacteria and Prevent Resistance. *Adv. Mater.*, 2022, vol. 34, no. 41, e2204065. <https://doi.org/10.1002/adma.202204065>
28. Leptihn S., Loh B. Complexity, challenges and costs of implementing phage therapy. *Future Microbiol.*, 2022, vol. 17, pp. 643–646. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0054>
29. Dedrick R.M., Smith B.E., Cristinziano M., Freeman K.G., Jacobs-Sera D., Belessis Y., Brown A.W., Cohen K.A., Davidson R.M., van Duin D., Gainey A., Garcia C.B., George C.R.R., Haidar G., Ip W., Iredell J., Khatami A., Little J.S., Malmivaara K., McMullan B.J., Michalik D.E., Moscatelli A., Nick J.A., Ortiz M.G.T., Polenakovik H.M., Robinson P.D., Skurnik M., Solomon D.A., Soothill J., Spencer H., Wark P., Worth A., Schooley R.T., Benson C.A., Hatfull G.F. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2023, vol. 76, no. 1, pp. 103–112. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac453>
30. Zalewska-Piątek B. Phage Therapy-Challenges, Opportunities and Future Prospects. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, vol. 16, no. 12, p. 1638. <https://doi.org/10.3390/ph16121638>
31. Vakarina A.A., Kataeva L.V., Stepanova T.F. Effect of bacteriophages on the sensitivity of conditionally pathogenic bacteria to antibacterial drugs. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2019, vol. 96, no. 2, pp. 3–7. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-2-3-7> (In Russian)
32. McCallin S., Sacher J.C., Zheng J., Chan B.K. Current State of Compassionate Phage Therapy. *Viruses*, 2019, vol. 11, no. 4, p. 343. <https://doi.org/10.3390/v11040343>
33. The unregulated potential of phages. *The Lancet Microbe*, 2023, vol. 4, no. 3, e126.
34. Ndugire W., Raviranga N.G.H., Lao J., Ramström O., Yan M. Gold Nanoclusters as Nanoantibiotic Auranofin Analogues. *Adv. Healthc. Mater.*, 2022, vol. 11, no. 9, e2101032. <https://doi.org/10.1002/adhm.202101032>
35. Khalid A., Ahmad P., Alharthi A.I., Muhammad S., Khandaker M.U., Faruque M.R.I., Din I.U., Alo-taibi M.A., Khan A. Synergistic effects of Cu-doped ZnO nanoantibiotic against Gram-positive bacterial strains. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 5, e0251082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251082>
36. Singh C.K., Kaur Sodhi K. The emerging significance of nanomedicine-based approaches to fighting COVID-19 variants of concern: a perspective on the nanotechnology's role in COVID-19 diagnosis and treatment. *Front. Nanotechnol.*, 2023, vol. 4, pp. 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnano.2022.1084033>
37. Zelenev V.V., Laskina T.A. Study of the antibacterial activity of drugs modified using nanotechnology and the ability of microorganisms to adapt to them. *Aktual'nye Problemy Meditsiny i Biologii*, 2020, vol. 1, pp. 25–34. (In Russian)
38. De Vor L., Van Dijk B., Van Kessel K., Kavanaugh J.S., De Haas C., Aerts P.C., Viveen M.C., Boel E.C., Fluit A.C., Kwiecinski J.M., Krijger G.C., Ramakers R.M., Beekman F.J., Dadachova E., Lam M.G., Vogely H.C., Van der Wal B.C., Van Strijp J.A., Horswill A.R., Weinans H., Rooijackers S.H. Human monoclonal antibodies against Staphylococcus aureus surface antigens recognize in vitro and in vivo biofilm. *Elife*, 2022, vol. 11, e67301. <https://doi.org/10.7554/eLife.67301>
39. Nielsen T.B., Yan J., Slarve M., Lu P., Li R., Ruiz J., Lee B., Burk E., Talyansky Y., Oelschlaeger P., Hurth K., Win W., Luna B.M., Bonomo R.A., Spellberg B. Monoclonal Antibody Therapy against *Acinetobacter baumannii*. *Infect. Immun.*, 2021, vol. 89, no. 10, e0016221. <https://doi.org/10.1128/IAI.00162-21>
40. Lentini G., Famà A., De Gaetano G.V., Coppolino F., Mahjoub A.K., Ryan L., Lien E., Espevik T., Beninati C., Teti G. Caspase-8 inhibition improves the outcome of bacterial infections in mice by promoting neutrophil activation. *Cell Rep. Med.*, 2023, vol. 4, no. 7, p. 101098. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101098>

41. Lazzaro B. P., Zasloff M., Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science*, 2020, vol. 368, no. 6490, eaau5480. <https://doi.org/10.1126/science.aau5480>
42. Bazikov I. A., Maltsev A. N., Sedykh O. I., Baturin V. A., Bolatchiev A. D., Efremenko A. A. Isolation of endogenous antimicrobial peptides from blood cells. *Bakteriologiya*, 2020, vol. 5, no. 1, pp. 33–36. (In Russian)
43. Mermer S., Turhan T., Bolat E., Aydemir S., Yamazhan T., Pullukcu H., Arda B., Sipahi H., Ulusoy S., Sipahi O. R. Ceftaroline versus vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an experimental MRSA meningitis model. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 2020, vol. 22, pp. 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.001>
44. Amiss A. S., von Pein J. B., Webb J. R., Condon N. D., Harvey P. J., Phan M. D., Schembri M. A., Currie B. J., Sweet M. J., Craik D. J., Kapetanovic R., Henriques S. T., Lawrence N. Modified horseshoe crab peptides target and kill bacteria inside host cells. *Cell Mol. Life Sci.*, 2021, vol. 79, no. 1, p. 38. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04041-z>
45. Yang P., Guo W., Ramamoorthy A., Chen Z. Conformation and Orientation of Antimicrobial Peptides MSI-594 and MSI-594A in a Lipid Membrane. *Langmuir*, 2023, vol. 39, no. 15, pp. 5352–5363. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c03430>
46. Greene A. C. CRISPR-Based Antibacterials: Transforming Bacterial Defense into Offense. *Trends Biotechnol.*, 2018, vol. 36, pp. 127–130. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.10.021>
47. Javed M. U., Hayat M. T., Mukhtar H., Imre K. CRISPR-Cas9 System: A Prospective Pathway toward Combatting Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel)*, 2023, vol. 12, no. 6, p. 1075. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061075>
48. Kiga K., Tan X. E., Ibarra-Chávez R. Development of CRISPR-Cas13a-based antimicrobials capable of sequence-specific killing of target bacteria. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, p. 2934.
49. Inchagova K. S. Quorum sensing suppression of *Chromobacterium violaceum* by combinations of amikacin with activated carbon or small molecules of plant origin (pyrogallol and coumarin). *Mikrobiologiya*, 2019, vol. 88, no. 1, pp. 72–82. (In Russian)
50. Zhang J. W., Guo C., Xuan C. G., Gu J. W., Cui Z. N., Zhang J., Zhang L., Jiang W., Zhang L. Q. High-Throughput, Quantitative Screening of Quorum-Sensing Inhibitors Based on a Bacterial Biosensor. *ACS Chem. Biol.*, 2023, vol. 18, no. 12, pp. 2544–2554. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.3c00537>
51. Beus M., Savijoki K., Patel J. Z., Yli-Kauhahuoma J., Fallarero A., Zorc B. Chloroquine fumardiamides as novel quorum sensing inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2020, vol. 30, no. 16, p. 127336. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127336>
52. Almohaywi B., Yu T. T., Iskander G., Chan D. S. H., Ho K. K. K., Rice S., Black D. S., Griffith R., Kumar N. Dihydropyrrolones as bacterial quorum sensing inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, vol. 29, no. 9, pp. 1054–1059. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.004>

Статья поступила в редакцию 29 апреля 2024 г.;
рекомендована к печати 11 сентября 2024 г.

Контактная информация:

Бурмистров Денис Александрович — специалист; burmistrov_den@rambler.ru
Гречман Алена Викторовна — специалист; bagina83@gmail.com
Чернецов Руслан Владимирович — специалист; chernetsov.r.v@yandex.ru
Юзюк Вероника Андреевна — бакалавр; nika_yu00@mail.ru
Бекмурзаева Алия Оразбиевна — специалист; nasiplia76@mail.ru

Antibiotic resistance and new antimicrobial strategies: Exploring the problem of antibiotic resistance and the development of new drugs

D. A. Burmistrov¹, A. V. Grechman², R. V. Chernetsov³,
V. A. Iuziuk⁴, A. O. Bekmurzaeva⁵

¹ RUDN University,

6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russian Federation

² South-Ural State Medical University,

64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University,

6–8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,

41, ul. Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

⁵ Surgut State University,

1, pr. Lenina, Surgut, 628412, Russian Federation

For citation: Burmistrov D. A., Grechman A. V., Chernetsov R. V., Iuziuk V. A., Bekmurzaeva A. O. Antibiotic resistance and new antimicrobial strategies: Exploring the problem of antibiotic resistance and the development of new drugs. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 3, pp. 265–277. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.306> (In Russian)

Antibiotic resistance represents a serious global threat to the effectiveness of antibacterial therapy and public health as a whole, requiring immediate attention from researchers, health-care professionals, pharmaceutical companies, and governmental organizations. This review provides a detailed analysis of the primary mechanisms of antibiotic resistance, including efflux pumps, enzymatic inactivation of antibiotics, changes in cellular targets, and biofilms, which play a key role in protecting bacteria from external influences and contribute to their survival. Alternative strategies for developing new antimicrobial agents aimed at overcoming these mechanisms and preventing further spread of resistance are also discussed. Special emphasis is placed on innovative approaches such as phage therapy, the use of antimicrobial peptides, nanoantibiotics, immune therapy methods, and CRISPR-Cas technologies, which offer new prospects for overcoming resistance. The review examines new drug candidates that require further study of their effectiveness, interactions with bacteria, and the use of biomaterials and nanoparticles for delivery. Possible ways to improve the efficiency of clinical trials of new drugs are analyzed. The importance of attracting private and public funding to support research is emphasized.

Keywords: antibiotic resistance, new antimicrobial strategies, antibiotic resistance, antibiotic, phage therapy, antimicrobial peptides.

Received: April 29, 2024
Accepted: September 11, 2024

Authors' information:

Denis A. Burmistrov — Specialist; burmistrov_den@rambler.ru

Alena V. Grechman — Specialist; bagina83@gmail.com

Ruslan V. Chernetsov — Specialist; chernetsov.r.v@yandex.ru

Veronika A. Iuziuk — Bachelor; nika_yu00@mail.ru

Aliya O. Bekmurzaeva — Specialist; nasiplia76@mal.ru