



УДК 604

ASSESSMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROBLEM IN MODERN CONDITIONS**ОЦІНКА ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В СУЧАСНИХ УМОВАХ****Shved O.V. / Швед О.В.***c.ch.s., as.prof. / к.х.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-6023-8067

Chervetsova V.H. / Червецова В.Г.,*c.b.s., as.prof. / к.б.н., доц.*

ORCID: 0000-0002-7705-5814

Hubrii Z.V. / Губрій З.В.*c.ch.s., as.prof. / к.х.н., доц.*

ORCID: 0000-0003-2533-6857

*Lviv National Polytechnic University, Lviv, St.Bandera str., 12, 79013**Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Ст.Бандери, 12, 79013*

Анотація. Наведено відомості щодо однієї з найбільших проблем сучасного світу - антибіотикорезистентності збудників інфекційних захворювань, причини її виникнення, розповсюдження, шляхи подолання. Очікувалося, що відкриття антибіотиків приблизно 80 років тому мало б означати кінець інфекційних захворювань. Навпаки, лікування мікробних захворювань досягло такого стану, коли багато інфекцій практично не піддаються лікуванню наявними на даний момент антимикробними засобами. Спостерігається постійне збільшення резистентних штампів, яке не супроводжується введенням нових ефективних терапевтичних засобів. Однак, продовжується інтенсивне дослідження альтернативних підходів створення та оптимізації антибіотиків для лікування інфекційних захворювань

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, збудники.

Вступ

Надмірне використання антибіотиків підштовхнуло бактерії до розвитку механізмів стійкості. Це явище, відоме як стійкість до антибіотиків, зараз розглядається ВООЗ як одна з найбільших загроз здоров'ю людини. Відсутність лікування захворювань, викликаних мультирезистентними бактеріями може повернути нас до того часу, коли мільйони людей помирали від пневмонії або сальмонельозу.

Людство продовжує синтезувати нові антибіотики, до яких довше та тяжче виробляється резистентність (How to make antibiotics great again?). Тому боротьба з антибіотикорезистентністю, нажаль, триває. Виробляються нові препарати, а бактерії виробляють нові методи захисту від них.

«Золотою ерою» антибіотиків називають 1940-1960 р.р., коли широкого застосування набув пеніцилін, що сприяло значному покращенню лікування хворих на інфекційні захворювання. Протягом наступних двох десятиліть було винайдено і запроваджено в практику значну кількість антибіотиків, в тому числі широкого спектру дії. Їх приписували пацієнтам з будь-якою бактеріальною інфекцією.

Але такий підхід був недалекоглядним та в корені руйнував природну систему добору, а разом з тим і позитивну дію антибіотиків, оскільки бактерії надто швидко пристосовувалися до нових препаратів. Так, вже наприкінці



1940-х один із американських шпиталів повідомив, що відсоток резистентних штамів стафілококу зріс до 59%. А вже в 60-х роках з'явився штам *Staphylococcus aureus* 80/80, повністю резистентний до пеніциліну, проте він був швидко подоланий новим синтетичним антибіотиком з модифікованим бета-лактамним кільцем – метициліном. Однак, через рік був виявлений новий мультирезистентний штам *Staphylococcus aureus* - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), що легко протистояв метициліну. Проти MRSA стали застосовувати найновіший на той час препарат – ванкоміцин, проте вже в 1979 р. були виявлені випадки резистентності і до цього препарату. Лише тоді людство зрозуміло, яку небезпеку несе необдумане використання антибіотиків. [1,2].

Закладалися підвалини резистентності патогенів до засобів протидії інфекціям попри здатність імунної системи людини, а також тварини та рослини протидіяти захворюванням [3].

Виклад основного матеріалу

Природня резистентність до антибіотиків – природнє явище, а гени, що забезпечують цю резистентність у популяції відомі як екологічна резистома.

Експерименти, які показували, що багато мутацій є випадковими, а не спрямованими, проведені ще у 1952 р. Е. і Дж. Ледерберг. Вони припустили, що стійкі до антибіотиків штами бактерій, які вижили після застосування антибіотика, мали цю стійкість до початку застосування антибіотика пеніциліну, а не в результаті його впливу і утворилися внаслідок випадкових мутацій. Антибіотик виступав лише сильним фактором відбору, що давав можливість резистентним штамам поширитися на всю популяцію. До цього Дж. Леденберг і Е. Татум ще в 1946 р. виявили здатність до передачі генетичної інформації в разі прямого контакту між клітинами деяких штамів множинних мутантів *Escherichia coli* і подальшою рекомбінацією між ними. Згодом У. Хейз, Ф. Жакоб і Е. Вуллман, Л.Л. Каваллі пояснили це явище, відкривши наявність у клітин-донорів генетичного фактора, який назвали F-фактором (фактором фертильності), що являє собою окрему мобільну молекулу ДНК. Процес передачі генетичної інформації від клітини до клітини під час контакту назвали кон'югацією.

Крім кон'югації, перенос ДНК в клітини бактерій може здійснюватися шляхом клітинної трансформації, яка вперше виявлено Ф. Гріффітом в 1928 р. у *Streptococcus pneumoniae*, за якої генетична інформація вноситься у клітину вільними молекулами ДНК або великими її фрагментами, що мають певний ступінь гомології до хромосоми клітини-реципієнта.

Третій відомий на даний час можливий шлях передачі ДНК від клітини-донора до клітини-реципієнта називається трансдукцією, яку відкрито Дж. Леденбергом і Н. Ціндером на початку 50-х років ХХ ст. у *Salmonella typhimurium*, за якою передавання генетичного матеріалу здійснюється за допомогою помірних фагів.

Ці дослідження в більшості випадків пояснюють неймовірну здатність бактерій до адаптації та розвитку антибіотикорезистентності - «глобальної проблеми громадського здоров'я».



Щодо класифікації антибіотиків з врахуванням виникнення резистентності щодо видано ряд міжнародних та вітчизняних стандартів, написано багато наукових праць. Зокрема, на сьогодні чинна запропонована ВООЗ класифікація антимікробних препаратів *AwaRe*, запропонована 2019р.) [4], за якою антибіотичні препарати поділяють на три основні групи, куди входять найбільш часто використовувані антибіотики, що відносяться до чотирьох класів сполук –цефалоспорицини, пеніциліни, фторхіноліни, макроліди. Оновлена класифікація антибіотиків за системою *AWaRe* за 2021 рік включає додаткові 78 антибіотиків, які раніше не були класифіковані. Це корисний інструмент для вивчення антибіотикорезистентності [5].

Характеристика груп антибіотичних препаратів за класифікацією *AwaRe* [6]:

Група А (Access) або група доступу – ефективні та широко вживані антибіотики з низьким потенціалом до розвитку антимікробної резистентності. Ці антибіотики є препаратами I та II лінії терапії більшості бактеріальних захворювань і мають становити $\geq 60\%$ лікарських призначень. До них відносяться амікацин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, гентаміцин, доксацилін, кліндаміцин, цефазолін, метронідазол, нітрофурантоїн, ко-тримаксазол, тощо.

Група W (Watch) або група спостереження – це антимікробні препарати високого пріоритету для медицини. У них вищий потенціал до розвитку антимікробної резистентності. Об'єми їхнього споживання треба контролювати. До цієї групи належать азитроміцин, ванкоміцин, левофлоксацин, цефіксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефуроксим, ванкоміцин, ципрофлоксацин, кларитроміцин, меропенем, піперацилін-тазобактам, тощо.

Група R (Reserve) або група резерву – резервні антимікробні препарати, які використовуються у якості останньої надії, якщо попереднє лікування зазнало невдачі або використання інших засобів неможливе для лікування інфекційних захворювань, викликаних мультирезистентними мікроорганізмами. До них належать азтреонам, колістин, лінезолід, поліміксин В, меропенем-ваборбактам, цефтазидим-авібактам, плазоміцин тощо.

Широке застосування антибіотиків обумовлене багатьма причинами, зокрема: підвищення глобальної доступності препаратів протягом тривалого часу, починаючи з 1950-х років; неконтрольовані продажі антибіотиків у багатьох країнах з низьким або середнім рівнем доходу, де їх можна отримати без рецепту; неосвіченість населення у сфері антибіотиків та антибіотикорезистентності.

Причиною нераціонального використання антибіотиків лікарями виступає їх надмірна обережність з медичних або юридичних причин. Власне, звичайна застуда є найбільш поширеною причиною призначення антибіотиків. Стійкість до антибіотиків також зростає із збільшенням тривалості лікування. Тому, в редакційній статті Британського медичного журналу рекомендується припиняти прийом антибіотиків через 72 години після зникнення симптомів [7].

Причиною виникнення резистентності є також соціально-економічні



фактори, пов'язані з бідністю, які впливають на доступність відповідного лікування серед окремих груп населення. Механічна вентиляція та погана гігієна рук медичних працівників теж сприяють поширенню антибіотик резистентності. Крім того, пацієнти із кількома супутніми хворобами можуть стати потенційними носіями резистентних бактерій [8].

Екологічні фактори теж важливі: через відходи лікарень, наприклад стічні води, сільськогосподарські відходи та відходи фармацевтичних виробництв, антибіотики та резистентні бактерії потрапляють у навколишнє середовище, реплікуючи та передаючи гени резистентності. Деякі дослідження демонструють випадкову передачу стійких до антибіотиків мікроорганізмів від тварин і людини [9].

Медичні причини виникнення резистентності: збільшення об'ємів виписуваних антибіотиків; надмірне дозування при прийомі антибіотиків; неналежне виписування антибіотиків лікарями; переривання курсу антибіотикотерапії; недостатня гігієна та медичний контроль у лікувальних закладах [10].

Механізм природної (видової) внутрішньої резистентності – явище, за якого бактеріальний штам природно стійкий до певного антибіотика або сімейства антибіотиків без необхідності мутації або отримання додаткових генів. Тобто, всі представники даного виду будуть повністю несприйнятливими до певного антибіотика чи групи антибіотиків, і їх ніколи не можна буде використовувати для лікування інфекцій, викликаних цим видом бактерій. Прикладом природної резистентності є стійкість *Pseudomonas aeruginosa* до більшості β -лактамних антибіотиків. Така стійкість зумовлена кількома механізмами: діяльністю ефлюкських насосів, непроникністю її зовнішньої мембрани та синтезом ферментів-інактиваторів антибіотиків, таких як β -лактамази [11].

В сучасній літературі окреслюють наступні механізми виникнення антибіотикорезистентності у бактерій [12-14].

1. Інактивація або модифікація лікарських засобів.

Наприклад, ферментативна дезактивація пеніциліну G у деяких пеніцилін-резистентних бактерій шляхом вироблення β -лактамази. Найчастіше захисні ферменти, що виробляються бактеріальною клітиною, додають ацильну або фосфатну групу до певної ділянки на антибіотиці, що дозволить знизити його здатність зв'язуватися з рибосомами бактерії та переривати синтез білка.

2. Модифікація мішеней антибіотика шляхом: мутації; хімічної модифікації; захист клітинної структури бактерії; гіперекспресії генів, що відповідають за утворення певних клітинних структур, збільшуючи таким чином необхідну летальну дозу антибіотика.

Наприклад, спостерігається зміна мішені пеніцилінів-B у *MRSA* та інших пеніцилін-резистентних бактеріях, а також визначено захисний механізм, знайдений у бактерій, як синтез рибосомних захисних білків, що захищають бактеріальну клітину від антибіотиків, які націлені на рибосоми клітин та інгібують синтез білка. Механізм включає зв'язування рибосомних захисних білків з рибосомами бактеріальної клітини, що в свою чергу змінює її



конформацію. Це дозволяє рибосомам продовжувати синтез білків, необхідних клітини, перешкоджаючи зв'язуванню антибіотиків з рибосомою.

3. Зміна метаболічних шляхів.

Наприклад, для деяких сульфаніламід-резистентних бактерій не потрібна пара-амінобензойна кислота (*ПАВА*), замість цього, подібно до клітин ссавців вони використовують уже сформовану фолієву кислоту.

4. Зниження концентрації лікарських препаратів у клітині.

Наприклад, даний процес відбувається при зменшенні проникності чи збільшенні активного виведення (відкачування) лікарських речовин через поверхню клітини, як через спеціалізовані насоси, які можна знайти в клітинній мембрані деяких видів бактерій, вони використовуються для перекачування антибіотиків з клітини, перш ніж останні будуть здатні завдати будь-якої шкоди, бо такі ефлюксні насоси переважно активуються специфічним антибіотиком.

5. Перенесення генів антибіотикорезистентності від стійких штамів мікроорганізмів до чутливих.

Трансфер генів полегшує поширення резистентності до лікарських засобів.

Шляхи усунення антибіотикорезистентних бактерій [15-18]. Виходячи з аналітичного аналізу літературних даних на даний час можна окреслити наступні напрями у боротьбі за стійкістю бактерій до антибіотиків:

- модифікація та виробництво нових антибіотиків та допоміжних антибактеріальних сполук.
- використання інших методів лікування, що не пов'язані із застосуванням антибіотиків.
- пошук альтернативних сполук, що мають антимикробну дію.
- розробка нових методів діагностики збудників бактеріальних інфекцій.
- застосування комбінованої антибіотикотерапії.

Тобто для подолання глобальної кризи в галузі охорони здоров'я, яку світ переживає через стійкі до антибіотиків бактерії є величезна надія на ті новаторські підходи системної біології, які застосовують науковці.

Висновок

Швидке поширення антибіотикорезистентності — глобальна проблема, і для її вирішення необхідні скоординовані дії різних ініціатив в широкому масштабі щодо посилення контролю ситуації зі стійкістю не тільки до одиничних, але вже до багатьох антибіотиків. Отже, питання антибіотикорезистентності як явище стоїть в одному ряду з найважливішими проблемами охорони здоров'я і має насторожувати людство та спонукати експериментаторів та виробників до рішучих дій інвестування в інноваційні розробки та контрольні методики та методи безпечних та ефективних антибіотиків, а також удосконалення існуючих антибіотичних препаратів, щоб підвищити ефективність їх використання.

Література:

1. Hutchings, Matthew I.; Truman, Andrew W.; Wilkinson, Barrie. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 2019, 51: 72-80.



2. Adedeji, W. A. The treasure called antibiotics. *Annals of Ibadan postgraduate medicine*, 2016, 14.2: 56.
3. Davies, Julian. Where have all the antibiotics gone?. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2006, 17.5: 287-290.
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>.
5. World Health Organization. 2019. WHO AWaRe Classification Database of Antibiotics for evaluation and monitoring of use. 2021. URL: <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-awareclassification-antibiotics>]
6. Л. В. Яковлева, І. М. Романенко. Аналіз асортименту антибіотиків у державному формулярі лікарських засобів за класифікацією ВООЗ АWARE з метою їх раціонального застосування та зниження ризику розвитку антибіотикорезистентності. *Фармацевтичний журнал*, 2022, Т. 77, № 1. – С. 15-30.
7. Mcsherry, J. A. Why not prescribe antibiotics for " heavy colds"?. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1981, 31.222: 49.
8. Яковлева, Л.; Баглай, Т. Дослідження обізнаності населення України про проблему стійкості до антибіотиків. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, 2020, 47-1: 18-24.
9. Wu, J., Wang, J., Li, Z., Guo, S., Li, K., Xu, P., ... & Zou, J. (2022). Antibiotics and antibiotic resistance genes in agricultural soils: A systematic analysis. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 1-18.
10. Свіжак В.К., Дейнека С.Є. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014, 13 (2), 222-224.
11. Салманов, А. Г. Резистентність до антибіотиків та біоцидів. *International journal of antiibiotics and probiotics*, 2017, 1 (2): 92-125.
12. Munita, Jose M.; Arias, Cesar A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*, 2016, 481-511.
13. Бондар, М. В., et al. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. *Медицина неотложных состояний*, 2016, 3 (74): 11-17.
14. Попов, М. М.; Перетятко, О. Г.; Ягнюк, Ю. А. Антибіотикорезистентність бактерій: причини, механізми розвитку, наслідки. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, 2018, 20: 55-58.
15. Tan, Yu-Ting; Tillett, Darren J.; McKay, Ian A. Molecular strategies for overcoming antibiotic resistance in bacteria. *Molecular medicine today*, 2000, 6.8: 309-314.
16. Monserrat-Martinez, Ana; Gambin, Yann; Sierecki, Emma. Thinking outside the bug: molecular targets and strategies to overcome antibiotic resistance. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20.6: 1255.
17. Mikhaleva, T. V.; Zakharova, O. I.; Ilyasov, P. V. Antibiotic resistance: modern approaches and ways to overcome it. *Applied biochemistry and microbiology*, 2019, 55: 99-106.
18. Begum, Shifa, et al. A review on antibiotic resistance and way of combating



antimicrobial resistance. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2021, 14.2: 087-097.

Abstract. Information provided on one of the biggest problems of the modern world - antibiotic resistance of infectious disease agents, its causes, spread, and ways to overcome it. The discovery of antibiotics about 80 years ago was expected to mean the end of infectious diseases. In contrast, the treatment of microbial diseases has reached a state where many infections are nearly untreatable with currently available antimicrobials. There is a constant increase in resistant strains, which is not accompanied by the introduction of new effective therapeutic agents. However, alternative approaches to antibiotics for the treatment of infectious diseases are intensively researched

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, pathogens.