

УДК 615.33:597.62

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ (ОБЗОР)

© 2019 г. Т. В. Михалёва¹, *, **, О. И. Захарова², ***, П. В. Ильясов¹

¹Самарский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального исследовательского центра вирусологии и микробиологии, Самара, 443013, Россия

²Нижегородский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального исследовательского центра вирусологии и микробиологии, Нижний Новгород, 603950, Россия

*e-mail: samara@vniivvim.ru

**e-mail: Tatyana Mihale@mail.ru

***e-mail: nnovgorod@vniivvim.ru

Поступила в редакцию 05.04.2018 г.

После доработки 05.09.2018 г.

Принята к публикации 25.09.2018 г.

В обзоре представлены данные о механизмах возникновения и развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. Рассмотрены современные подходы и пути ее преодоления.

Ключевые слова: антибиотики, микроорганизмы, антибиотикорезистентность, устойчивость

DOI: 10.1134/S0555109919020119

Антибиотикорезистентность (нечувствительность или устойчивость возбудителей инфекционных болезней к антибиотикам) представляет собой одну из актуальных проблем современной фармакологии [1]. Устойчивость бактерий к антибиотикам приводит к снижению эффективности методов лечения бактериальных заболеваний, увеличению заболеваемости и смертности и, в ряде случаев, к продолжительному бактерионосительству [2].

Следует отметить, что антибиотики и антибиотикорезистентность возникли у микроорганизмов природных экосистем задолго до появления человека как естественные механизмы борьбы за существование. Так, в ходе метагеномных исследований бактериальных штаммов, выделенных из вечной мерзлоты, не подвергавшихся антропогенному воздействию, были обнаружены плазмиды и транспозоны, определяющие их устойчивость к некоторым антибиотикам [3].

Исследования детерминанты резистентности у присутствующих в клинических изолятах бактерий, показали, что они развились, по крайней мере, из двух источников. Первый – это механизм самозащиты бактерий в среде от антибиотиков (например, стрептомицетов). Впоследствии гены, опосредующие такие защитные механизмы, распространились среди других микроорганизмов по последовательным этапам горизонтальной передачи и в конечном итоге были интегрированы в

генотип многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Второй возможный источник их устойчивости включает гены, необходимые для нормального метаболизма бактериальной клетки, в том числе детерминанты кодирования для различных систем оттока.

Высокая адаптивность бактерий и горизонтальный перенос генов способствовали как совершенствованию и поддержанию этих механизмов в популяциях, так и их распространению среди микроорганизмов, принадлежащих к различным таксонам.

Внедрение антибиотиков и других эффективных антибактериальных средств в клиническую и ветеринарную практику, с одной стороны, позволило излечивать или как минимум снижать тяжесть многих инфекционных заболеваний, а с другой – создало условия для селекции устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов. Результат не замедлил сказаться уже в 1945 г., т.е. через считанные годы после начала массового применения пенициллина и сульфаниламидов появились первые статьи об устойчивости микроорганизмов к этим препаратам [4, 5], а в 1946 г. – к стрептомицину [6]. Столь явная проблема не могла не вызвать пристального внимания ученых и врачей. С тех пор во всем мире ведутся интенсивные исследования, направленные на изучение механизмов устойчивости к противомикробным препаратам и поиск средств противодействия этому явлению.

Различают природную и приобретенную устойчивость микроорганизмов к антибиотикам [7, 8]. Природная (естественная или первичная) устойчивость связана с тем, что микроорганизм не имеет структур, на которые действует антибиотик, ибо исходно вырабатывает ферменты, инактивирующие его (например, устойчивость микоплазм и псевдомонад к β -лактамным антибиотикам или бактерий к антигрибковым препаратам) [9].

Приобретенная антибиотикорезистентность возникает в результате модификации генома путем мутаций, а также — получения микробной клеткой таких мобильных генетических элементов как плазмиды и интегроны от других бактерий (горизонтального переноса генов).

Эти гены могут распространяться не только среди патогенных бактерий, против которых направлена текущая антибактериальная терапия, но и среди представителей нормальной микрофлоры, которая впоследствии может модифицироваться и утрачивать свои полезные свойства. Таким образом, микрофлора кишечника может служить потенциальным резервуаром генов резистентности и способствовать развитию устойчивости к антибиотикам других представителей микробиоты [9, 10].

Устойчивость бактерий к антибиотикам возникает, когда из множества бактерий хотя бы несколько оказываются устойчивыми к применяемому антибиотику. Антибиотики уничтожают чувствительных к ним патогенных бактерий и нарушают состав полезной микрофлоры, защищающей организм от инфекций. В результате происходит нарушение состава нормофлоры, что в итоге обуславливает дисбактериоз. Выжившие патогенные бактерии получают преимущество при отборе, что способствует росту их популяции. Они начинают усиленно размножаться и становятся причиной нового заболевания. Часть из них передает гены, обеспечивающие антибиотикорезистентность, другим бактериям, на которые данный антибиотик не подействует при повторном применении [11].

Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным средствам достаточно разнообразны, однако могут быть сведены в несколько категорий. К ним относятся отсутствие мишени антибиотика у бактерий данного вида/таксона (врожденная устойчивость), непроницаемость клеточной стенки для антибиотика, метаболическая трансформация или деградация антибиотика ферментом, экспрессируемым бактерией, наличие систем выведения (эффлюкса), не дающих антибиотику достичь внутриклеточных мишеней, модификация исходно имевшейся у данного организма мишени антибиотика или использование альтернативного метаболического пути, позволяющего обойти его действие [12]. В настоящее время все эти механизмы достаточно хорошо изучены, и

прилагаются большие усилия для их преодоления. Задача облегчается тем, что ни один из этих механизмов не является универсальным и не обеспечивает защиты от любых антибактериальных средств. Так, устойчивость к пенициллиновым и цефалоспориновым антибиотикам может быть опосредована экспрессией β -лактамазы [13] или модификацией пенициллин-связывающих белков [14], устойчивость к фторхинолонам — модификацией ДНК-гиразы и топоизомераз или наличием систем выведения [15], к макролидам и линкозамидам — метилированием рРНК или выведением антибактериального вещества из клетки и т.п. [16].

Ферментативная инактивация антибиотика относится к одному из наиболее известных механизмов устойчивости, обусловленному, как правило, присутствием ферментов, расщепляющих или модифицирующих молекулы антибактериального средства. Гены, кодирующие эти ферменты, обычно располагаются на плаزمиде (иногда называемых R-плазмидами). Широко известным примером этого механизма являются бета-лактамазы, обуславливающие устойчивость к бета-лактамным антибиотикам — пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам [17–19]. В настоящее время известны несколько классов β -лактамаз, характеризующихся различной активностью и специфичностью. Их присутствие у резистентных организмов ограничивает клиническое применение бета-лактамных антибиотиков. Другим примером этого механизма является устойчивость к аминогликозидам, обусловленная наличием ацетилтрансфераз (ААС), аденилтрансфераз (ААД) и фосфотрансфераз (ФТФ), специфичных по отношению к этим антибиотикам [20–22]. Известны аналогичные механизмы устойчивости и к антибиотикам других классов.

Механизм резистентности, обусловленный мутациями генов, кодирующих мишень антибактериального средства, или переносом модифицированных генов из другого организма связан с модификацией мишени, на которую действует антибиотик. Данный механизм широко распространен среди бактерий и опосредует устойчивость к различным классам антибиотиков. Так, устойчивость к пенициллинам может быть обусловлена не только наличием β -лактамаз, но и модификацией пенициллин-связывающих белков (у кокков и *Pseudomonas aeruginosa*) [23, 24]. Модификация белка Cfr (аденилметилтрансферазы 23S рРНК) у *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* опосредует устойчивость к линезолиду [25]. Аналогичный механизм приводит к устойчивости к эритромицину и другим макролидам, линкозамидам и стрептограмину [26]. Мутации в гене ДНК-гиразы и ДНК-полимеразы обуславливают устойчивость ряда микроорганизмов к хинолонам [27]. В целом, данный механизм достаточно

гибок, при этом появление одной мутации не исключает возникновения других, что может при условии сохранения основной функции модифицированной мишени в клетке привести к усилению антибиотикорезистентности или расширению ее спектра.

Непроницаемость или изменение проницаемости клеточной стенки для антибактериальных веществ запускает механизм, лежащий в основе устойчивости ряда бактерий, в том числе грамотрицательных и микобактерий, к широкому спектру антибиотиков [28]. Например, присутствие миколовых кислот в клеточной стенке *Mycobacterium tuberculosis* обуславливает ее устойчивость к гидрофобным антибиотикам и другим неблагоприятным факторам окружающей среды. Разрушение или нарушение синтеза этих компонентов лежит в основе ряда лекарственных средств, применяемых при комплексной терапии туберкулеза, в частности, изониазида [29, 30]. Описано, что изменение структуры липополисахаридов клеточной стенки *P. aeruginosa* приводит к устойчивости к аминогликозидным антибиотикам [31].

Еще один механизм, часто опосредующий антибиотикорезистентность, связан с системами выведения антибиотиков из клетки. Если предыдущий механизм обусловлен исключительно барьерными свойствами клеточной стенки, то в данном случае клеточная стенка пропускает антибиотик в клетку, однако системы эффлюкса выводят его за пределы клетки, не позволяя достичь мишеней. Такие системы широко распространены у микроорганизмов и могут играть существенную роль в устойчивости к антимикробным агентам различных классов [32, 33]. Известны системы выведения, активные по отношению к тетрациклинам [34], хинолонам [35], макролидам [36], аминогликозидам [37] и другим антимикробным средствам.

Проблему антибиотикорезистентности пытались и пытаются решить путем поиска и синтеза новых антимикробных препаратов, однако микроорганизмы адаптируются к ним быстрее, чем происходит разработка и внедрение новых антимикробных средств. В настоящее время известно около 6000 антибиотиков. Путь от открытия и испытания до внедрения нового антибиотика занимает от 5 до 10 лет и обходится в несколько миллионов долларов. В то же время микроорганизмам в лабораторных условиях достаточно несколько недель для адаптации к новому антимикробному препарату. В реальных условиях полная адаптация к новым антибиотикам наблюдается в течение 5 лет, частичная — в течение года и ранее. В этой связи человечество проигрывает “гонку вооружений” в борьбе с микроорганизмами [38, 39].

Ежегодно в странах ЕС свыше 25 тыс. человек умирают от болезней, обусловленных антибиотикорезистентными микроорганизмами. Важными

источниками таких микроорганизмов являются животные и продукты животного происхождения [40]. Согласно прогнозам ВОЗ к 2050 г. во всем мире приблизительно 10 миллионов смертельных случаев в год будут вызваны бактериями, устойчивыми к противомикробным препаратам, а совокупные экономические затраты, обусловленные такими заболеваниями, составят до 100 триллионов долларов США [41].

Антибиотики остаются ключевым инструментом для лечения бактериальных болезней животных. Считается, что без антибиотиков невозможно было бы создать современную технологию содержания животных, повысить их продуктивность и снизить заболеваемость. В ветеринарии существуют три основных случая применения антибиотиков: лечение, метафилактика и профилактика. В частности, метафилактика часто используется в интенсивно развивающемся животноводстве при наличии предпосылок к высокой заболеваемости вследствие быстрого распространения болезни. Применение антибиотиков в ветеринарии часто является безальтернативным методом высокой эффективности лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериями, и относительно низкой стоимостью. Вместе с тем, процедуры, связанные с антибиотикотерапией, активизируют защитные реакции бактерий, присутствующих в организмах животных, и способствуют селекции и появлению устойчивых микроорганизмов [42, 43].

Эти микроорганизмы могут распространяться среди животных и передаваться людям после непосредственного контакта с животными, через пищевые продукты и объекты внешней среды [44, 45]. В связи с этим целью большинства современных стратегий является постепенное сокращение превентивного использования антибактериальных препаратов, кроме исключительных случаев [46, 47]. Во всех случаях, где необходимо применение антибиотиков, это должно быть подтверждено соответствующим диагнозом ветеринарного врача с учетом эпидемиологической обстановки на ферме.

Передача устойчивых к антимикробным средствам бактерий через продукты питания происходит, в основном, при употреблении “сырых” продуктов и значительно сокращается при их приготовлении. Данные из стран ЕС показывают, что спектр резистентности штаммов сальмонелл, выделенных от свиней, крупного рогатого скота и цыплят, сходен со спектром устойчивости у сальмонелл, выделенных из соответствующих продуктов и от людей. Это указывает на передачу соответствующих микроорганизмов человеку при контактах с животными и, в первую очередь, это относится к персоналу сельскохозяйственных предприятий [48, 49].

У людей, работающих с животными, чаще выделяют антибиотикорезистентные микроорганизмы из носовой и ротовой полости и из содержимого кишечника. Поэтому, снизив уровень использования антибиотиков в популяциях домашнего скота, можно снизить уровень антибиотикорезистентности условно-патогенной микрофлоры у людей [50].

Развитию антибиотикорезистентности способствует также социальная проблема неадекватного применения противомикробных средств. Так, частое использование некачественных дешевых препаратов вызывает быстрое развитие резистентности к ним и, как следствие, снижение эффективности других лекарственных форм и препаратов аналогичных антибиотиков и увеличение тяжести и продолжительности заболеваний. Около 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, и поэтому используют антибиотики для самолечения при первых симптомах ОРВИ. До 95% населения России, не имеющих медицинского образования, хранит антибиотики в домашних аптечках [51].

Меры борьбы с антибиотикорезистентностью. Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой. Для микроорганизмов не существует понятия “государственные границы”, поэтому данную проблему необходимо решать общими усилиями и в кратчайшие сроки. Только согласованные действия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в различных странах могут дать положительные результаты в глобальных масштабах. Резистентность коррелирует с клинической неэффективностью, которая создается самим человеком, и только им может быть решена [52, 53].

В настоящее время правительства стран во всем мире принимают меры для ее решения. С 1 января 2006 г. в странах ЕС официально запрещено употребление, так называемых, кормовых антибиотиков [54]. Однако, несмотря на введенный в Евросоюзе запрет на использование антибиотиков в кормах, практически все зарубежные компании, поставляющие сырье для комбикормов в России и страны третьего мира, добавляют в эти корма различные противомикробные препараты для ускорения роста животных, снижения коэффициента конверсии кормов и сокращения сроков откорма, не приводя информации об этих добавках в сопроводительном удостоверении [55].

На сегодняшний день существуют два плана действий по борьбе с антибиотикорезистентностью, которые направлены на повышение осведомленности общества, специалистов здравоохранения и сельского хозяйства о проблеме антибиотикорезистентности [56]. Первый из них был создан в 2015 г. Всемирной организацией здраво-

охранения, второй, рассчитанный на период с 2016 до 2020 г., был разработан Организацией ООН по продовольствию и сельскому хозяйству (FAO) [57]. Оба плана содержат похожие мероприятия, направленные на повышение уровня осведомленности людей об антибиотикорезистентности, подавление всплеск инфекций, развитие здравоохранения путем инвестирования в диагностику, разработку вакцин, создание новых медикаментов и повышенный контроль за уровнем резистентности.

Всемирная организация здравоохранения разработала “Руководящие принципы ВОЗ по применению важных в медицинском отношении противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве” [58], в которых рекомендуется сократить масштабы применения всех противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве, в том числе для стимуляции роста и профилактики инфекционных заболеваний, а также не использовать в ветеринарных целях противомикробные препараты, отнесенные к классу критически важных для медицины человека. С 13 по 19 ноября 2017 г. ВОЗ провела неделю антибиотикорезистентности. В рамках этого мероприятия жители разных стран, медицинские работники, фермеры, ветеринары и производители продуктов питания получили информацию, позволяющую избежать проблем с антибиотикорезистентностью [57, 59].

С 2002 г. общество инфекционных заболеваний Америки (IDSA) высказывало беспокойство в связи с отсутствием прогресса в разработке новых антибактериальных препаратов и борьбе с лекарственной устойчивостью микроорганизмов.

Международный альянс Biotechs from Europe Innovating in Anti-Microbial Resistance (BEAM), включающий в себя более 40 малых и средних биофармацевтических компаний Европы, проводит новаторские исследования в области противомикробной резистентности [60].

Его основная цель – создание организации, занимающейся проведением научных исследований антибактериальных препаратов и разработкой новых безопасных и эффективных антибиотиков для систематического использования в медицине. Так, в 2010 г. был запущен проект 10 × 20, предполагавший разработку 10 новых высокоэффективных противомикробных препаратов к 2020 г. [61]. В настоящее время под эгидой BEAM проводятся доклинические и клинические исследования нескольких десятков препаратов, включая четыре исследования 3 фазы.

Основное внимание уделяется новым антибиотикам, которые прошли клинические исследования 2 и 3 фазы, поскольку именно они смогут дойти до стадии клинического применения, поэтому они охотно инвестируются фармацевтическими спонсорами [62].

В России и странах ЕвразЭС нет строгого запрета на применение антибиотиков в животноводстве. Вместе с тем, техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 “О безопасности пищевой продукции” предусматривается, что сырое мясо должно быть получено от продуктивных животных, не подвергавшихся воздействию антибиотиков и других лекарственных средств перед убоем, до того, как эти препараты будут выведены из организма естественным путем [63].

В связи с этим во исполнение поручения Председателя Правительства Российской Федерации от 05.09.2016 г. Министерство здравоохранения разработало и направило на рассмотрение документ стратегического планирования федерального уровня – Стратегию предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. (далее – **Стратегия**).

Согласно Стратегии основными направлениями решения задач являются информирование населения по вопросам применения антимикробных лекарственных препаратов и мерах по сдерживанию распространения устойчивости к ним микроорганизмов; повышение уровня профессиональной подготовки специалистов; развитие нормативного правового регулирования и законодательной базы по биологической безопасности; предотвращение формирования и распространения резистентных внутрибольничных штаммов микроорганизмов; разработка оригинальных антимикробных лекарственных препаратов, изменение тактики их применения и создание альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней и т.д. [64].

Пути преодоления антибиотикорезистентности. Развитие резистентности у микроорганизмов является основным фактором, ограничивающим эффективность антибактериальных препаратов. В связи с этим становится актуальным поиск новых путей предупреждения формирования устойчивости возбудителей бактериальных инфекций.

Одним из путей преодоления антибиотикорезистентности считается изобретение комбинированных препаратов, которые называют защищенными. Их применение обосновано по отношению к бактериям, продуцирующим ферменты, разлагающие обычные антибиотики. Защита популярных антибиотиков осуществляется за счет включения в состав нового препарата специальных средств (например, ингибиторов ферментов), которые блокируют их выработку бактериями или предотвращают выведение препарата из клетки посредством мембранного насоса [65].

К одному из возможных способов преодоления лекарственной устойчивости микроорганиз-

мов относится химическая трансформация молекул антимикробных веществ, в частности, антибиотиков, для получения новых препаратов, активных по отношению к устойчивым к существующим антибиотикам микроорганизмам [66, 67]. В частности, путем такой трансформации были синтезированы полусинтетические пенициллины и цефалоспорины, не чувствительные к действию β -лактамаз, метициллин, оксациллин, диклоксациллин, цефамандол, цефуоксим, цефсулолин и ряд других [68–70].

В метагеноме бактерий присутствуют гены, опосредующие механизмы резистентности и позволяющие инактивировать практически любой антибиотик. Спустя некоторое время после начала использования нового препарата отмечают распространение детерминант резистентности к этому соединению посредством плазмид и транспозонов. Вследствие этого эффективность антибиотика начинает снижаться, что обуславливает необходимость разработки новых антимикробных препаратов. Использование соединений, подавляющих определенные механизмы резистентности в бактериальной клетке, можно отнести к перспективным методам борьбы с устойчивыми микроорганизмами. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в результате применения ингибиторов β -лактамаз, первым представителем которых являлась клавулановая кислота. Она обладает слабой антибактериальной активностью и не используется в качестве антибактериального препарата. Однако способность необратимо ингибировать пенициллиназы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов обуславливает ее применение в комбинированных антимикробных препаратах [71–73]. Использование комбинаций различных антимикробных препаратов также относится к перспективному подходу, позволяющему эффективно бороться с возбудителями инфекций. Так, применением новобиоцина с тетрациклином удается избежать быстрого приобретения устойчивости к нему золотистого стафилококка. Использование изониазида со стрептомицином предупреждает развитие резистентных к антибиотику штаммов микобактерий туберкулеза. Метициллин и бензилпенициллин предотвращают быстрое формирование устойчивости к фузидину у стафилококков [74, 75]. При комбинировании левомецетина с ампициллином и окситетрациклина с пенициллином удается воздействовать на β -лактамазопродуцирующие штаммы *Haemophilus influenzae* и стафилококка вследствие ингибирования бактериостатическими антибиотиками синтеза β -лактамаз в микробной клетке, в результате чего резистентные микроорганизмы становятся чувствительными к β -лактамам антибиотикам [8, 76].

Применение антимикробных препаратов может осложняться формированием ассоциаций

микроорганизмов, имеющих сложную структуру, но затрудняющих доступ молекул лекарственных средств к клеткам бактерий. К одному из распространенных примеров таких ассоциаций относятся биопленки, формирующиеся на границах раздела твердой и жидкой сред, в том числе на слизистых оболочках в организме животных. Биопленки могут быть сформированы популяциями как одного вида бактерий, так и сообществом многих видов микроорганизмов. Современные микроскопические методы показали, что биопленки имеют сложную архитектуру: бактерии в ней заключены в экзополимерный матрикс, содержащий каналы, наполненные жидкостью, через которые проходит приток питательных веществ и кислорода и выведение продуктов метаболизма. В составе таких сообществ бактерии проявляют значительную устойчивость к действию антибактериальных препаратов, в том числе антибиотиков, факторов иммунной защиты организма и неблагоприятных факторов среды [77, 78].

Перспективным направлением в борьбе с антибиотикорезистентностью может стать использование природных бактериофагов — вирусов, избирательно поражающих бактериальные клетки. Чаще всего бактериофаги размножаются внутри бактерий и вызывают их лизис. При этом привыкание и снижение чувствительности к бактериофагам встречается значительно реже, чем устойчивость к антибиотикам, прежде всего потому, что они постоянно эволюционируют. Это тот редкий случай, когда высокая изменчивость вирусов работает на благо человека [79].

Популярность антибиотиков, в первую очередь, связана с их высокой эффективностью. Открытие антибиотиков позволило существенно снизить смертность и заболеваемость при многих инфекциях, ранее считавшихся трудноизлечимыми. Фактически, при отсутствии резистентности антибиотики по эффективности превосходят любые другие антибактериальные средства. Однако развитие антибиотикорезистентности во многих случаях снижает их фармакологическую ценность, что усугубляется также их побочными эффектами. Вместе с тем, существует широкий спектр противомикробных средств растительного и животного происхождения, которые можно применять как в отдельности, так и в комплексе с другими лекарственными препаратами. Большинство из этих средств имеют ряд таких преимуществ перед синтетическими препаратами, как многоплановость влияния на организм, иммуномодулирующее действие, низкая токсичность, активация функций нейроэндокринной системы, стимуляция процессов регенерации, ослабление действия стресс-факторов, повышение иммунного ответа при вакцинации, снижение кратности применения химиотерапевтических средств и повышение их лечебного действия. Различные средства растительного происхождения,

антимикробные пептиды и другие вещества, полученные из органов и тканей животных, и их синтетические аналоги обладают значительной перспективой в этом направлении [80–83].

В настоящее время осуществляется поиск растительных лекарственных средств (фитобиотиков), которые могли бы заменить синтетические антибиотики. Известно, что многие лекарственные растения содержат химические вещества (флавоноиды, терпеноиды, эфирные масла, спирты, смолы, дубильные вещества, фенольные соединения, фитонциды, аллицин, рафанин, хамазулен и др.), обладающие противомикробной активностью. Целый ряд из них проявляет не только избирательную противомикробную активность, но и в комплексе формирует бактерицидное действие [84].

В связи с этим в последнее время проводятся многочисленные исследования лекарственных свойств растений дикорастущей флоры с противомикробными, иммуномодулирующими и иммуногенными свойствами. Эти растения имеют в своем составе не только известные активные вещества с антибактериальным действием, но и некоторые другие соединения (лектины), которые позволяют обеспечивать противомикробную защиту и сохранение гомеостаза. Поэтому фитобиотики могут заменить синтетические антибиотики при кормлении животных [85].

Важнейшим направлением борьбы с инфекционными заболеваниями является усиление иммунологической защиты сельскохозяйственных животных. Работы в этой области ведутся в двух направлениях: улучшение старых и создание новых эффективных вакцин, а также регуляция иммунологической реактивности с помощью иммуномодуляторов. Для того, чтобы эффективно использовать вакцинацию сельскохозяйственных животных в комбинации с иммунокорректирующими препаратами, очень важно хорошо представлять, как такие вакцинации отражаются на иммунном статусе организма животного, что происходит с Т- и В-клеточным ответом. Несмотря на то, что в современной ветеринарии используется уже более 100 вакцин и ведутся достаточно интенсивные исследования в этом направлении, задача эффективной иммунопрофилактики инфекционных заболеваний остается одной из самых актуальных проблем биологической науки. Существует широкое поле деятельности для подбора эффективных иммуномодуляторов и оптимальных схем их сочетанного использования с вакцинами [86, 87]. Применение альтернативных профилактических и терапевтических средств может существенно снизить остроту проблемы антибиотикорезистентности.

Представленный обзор отражает лишь небольшую часть глобальной проблемы. Многие вопро-

сы пока остаются без ответа. Необходимо проводить дополнительные исследования в этой области, чтобы лучше понять механизмы действия лекарственных средств и правильно определить перспективные подходы к преодолению антибиотикорезистентности. В конечном счете, стратегические решения по ограничению применения антибиотиков будут зависеть от тщательного взвешивания последствий их использования.

Работа выполнена по Государственному заданию № 0615-2017-0001.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14. № 5. С. 341–354.
2. *Landers T.F., Cohen B., Wittum T.E., Larson E.L.* // Public Health Rep. 2012. V. 127. № 1. P. 4–22.
3. *Petrova M., Gorlenko Z., Mindlin S.* // FEMS Microbiol. Lett. 2009. V. 296. № 2. P. 190–197.
4. *Bondi A., Jr., Dietz C.C.* // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945. V. 60. P. 55–58.
5. *Landy M., Gerstung R.B.* // J. Immunol. 1945. V. 51. P. 269–277.
6. *Bondi A., Jr., Ottenberg D., Dietz C.C., Brown C.L.* // J. Am. Med. Assoc. 1946. V. 132. № 11. P. 634–635.
7. *Tusevliak N., Dutil L., Rajic A., Uhland F.C., McClure C., St-Hilaire S., Reid-Smith R.J., McEwen S.A.* // Zoonoses Public Health. 2013. V. 60. № 6. P. 426–436.
8. *Егоров Н. С.* Основы учения об антибиотиках. 6 изд. М.: Наука, 2004. 528 с.
9. *Hammerum A.M., Heuer O.E., Emborg H.D., Bagger-Skjot L., Jensen V.F., Rogues A.M., et al.* // Emerg. Infect. Dis. 2007. V. 13. № 11. P. 1632–1639.
10. *Mevius D.J., Koene M.G.J., Wit B., van Pelt W., Bondt N., Puister L.F., Bergevoet R.H.M., van der Veen H.B., van Geijlswijk I.* MARAN-2008 – Onitoring of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Usage in Animals in the Netherlands in 2008. Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Working Group Lelystad, 2010. 85 p.
11. *Pallasch T.J.* // Dent Clin North Am. 2003. V. 47. № 4. P. 623–639.
12. *Tenover F.C.* // Am J Med. 2006. V. 119. № 6 Suppl. 1. P. S3–10; discussion S62–70.
13. *Sabath L.D., Jago M., Abraham E.P.* // Biochem. J. 1965. V. 96. № 3. P. 739–752.
14. *Percheson P.B., Bryan L.E.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1980. V. 18. № 3. P. 390–396.
15. *Yanat B., Rodriguez-Martinez J.M., Touati A.* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2017. V. 36. № 3. P. 421–435.
16. *Widdowson C.A., Klugman K.P.* // Semin Respir. Infect. 1999. V. 14. № 3. P. 255–268.
17. *Pokharel B.M., Koirala J., Dahal R.K., Mishra S.K., Khadga P.K., Tuladhar N.R.* // Int. J. Infect. Dis. 2006. V. 10. № 6. P. 434–438.
18. *Wiltmore S.M.S., Kranzer K., Williams A., Makamure B., Nhizwa A.F., Mayini J., Bandason T., Metcalfe J., Nicol M.P., Balakrishnan I., Ellington M.J., Woodford N., Hopkins S., McHugh T.D., Ferrand R.A.* // J. Med. Microbiol. 2017. V. 66. № 5. P. 609–615.
19. *Ye Q., Wu Q., Zhang S., Zhang J., Yang G., Wang H., Huang J., Chen M., Xue L., Wang J.* // Front Microbiol. 2017. V. 8. P. 1–12.
20. *Nigro S.J., Post V., Hall R.M.* // J. Antimicrob. Chemother. 2011. V. 66. № 7. P. 1504–1509.
21. *Teixeira B., Rodulfo H., Carreno N., Guzman M., Salazar E., De Donato M.* // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2016. V. 58. P. 1–5.
22. *Belaynehe K.M., Shin S.W., Hong-Tae P., Yoo H.S.* // FEMS Microbiol. Lett. 2017. V. 364. № 14. P. 1–9.
23. *Moya B., Dotsch A., Juan C., Blazquez J., Zamorano L., Haussler S., Oliver A.* // PLoS Pathog. 2009. V. 5. № 3. P. 1–10.
24. *Chan L.C., Gilbert A., Basuino L., da Costa T.M., Hamilton S.M., Dos Santos K.R., Chambers H.F., Chatterjee S.S.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2016. V. 60. № 7. P. 3934–3941.
25. *Rossolini G.M., Mantengoli E., Montagnani F., Pollini S.* // Curr. Opin. Microbiol. 2010. V. 13. № 5. P. 582–588.
26. *Leclercq R., Courvalin P.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. V. 35. № 7. P. 1267–1272.
27. *Yamaguchi T., Yokoyama K., Nakajima C., Suzuki Y.* // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2017. V. 81. № 7. P. 1343–1347.
28. *Nikaido H.* // Semin. Cell. Dev. Biol. 2001. V. 12. № 3. P. 215–223.
29. *Phetsuksiri B., Baulard A.R., Cooper A.M., Minnikin D.E., Douglas J.D., Besra G.S., Brennan P.J.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. V. 43. № 5. P. 1042–1051.
30. *Scior T., Meneses Morales I., Garces Eisele S.J., Domeyer D., Laufer S.* // Arch. Pharm. (Weinheim). 2002. V. 335. № 11–12. P. 511–525.
31. *Bryan L.E., O'Hara K., Wong S.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1984. V. 26. № 2. P. 250–255.
32. *Alibert S., N'Gompaza Diarra J., Hernandez J., Stutzmann A., Fouad M., Boyer G., Pages J.M.* // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2017. V. 13. № 3. P. 301–309.
33. *Poole K.* // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. 2001. V. 3. № 2. P. 255–264.
34. *Sompolinsky D., Samra Z.* // Microbios. 1981. V. 30. № 120. P. 109–130.
35. *Ishii H., Sato K., Hoshino K., Sato M., Yamaguchi A., Sawai T., Osada Y.* // J. Antimicrob. Chemother. 1991. V. 28. № 6. P. 827–836.
36. *Hoban D.J.* // J. Chemother. 2002. V. 14. Suppl 3. P. 25–30.
37. *Hocquet D., Vogne C., El Garch F., Vejux A., Gotoh N., Lee A., Lomovskaya O., Plesiat P.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47. № 4. P. 1371–1375.
38. *Аль-Хаммаш Н.М., Игнатенко А.В.* // Труды БГТУ. 2012. № 4. С. 173–175.
39. *World Health Organization.* WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food: Switzerland: World Health Organization, 2000. 27 p.
40. *Всемирная Организация Здравоохранения.* Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. 168 с.
41. *Tackling drug-resistant infections globally: Final Report and Recommendations.* Review on Antimicrobial Resistance. London: Wellcome Trust, 2016. 84 p.

42. Ларцева Л.В., Истелюева А.А., Менькова А.В. // Известия Самарского научного центра РАН. 2011. Т. 13. № 1(6). С. 1350–1353.
43. Ларцева Л.В., Обухова О.В., Бармин А.Н. // Российский журн. прикладной экологии. 2015. № 4. С. 47–52.
44. Aravena-Roman M., Inglis T.J., Henderson B., Riley T.V., Chang B. J. // Antimicrob Agents Chemother. 2012. V. 56. № 2. P. 1110–1112.
45. European Food Safety Authority // EFSA J. 2010. V. 8. № 4. P. 1–304.
46. Wierup M. // Microb Drug Resist. 2001. V. 7. № 2. P. 183–190.
47. Murphy D., Ricci A., Auce Z., Beechinor J.G., Bergendahl H., Breathnach R. et al. // EFSA Journal. 2017. V. 15. № 1. P. 1–245.
48. Aubry-Damon H., Grenet K., Sall-Ndiaye P., Che D., Cordeiro E., Bougnoux M.E., Rigaud E., Le Strat Y., Lemanissier V., Armand-Lefevre L., Delzescaux D., Desenclos J.C., Lienard M., Andreumont A. // Emerg. Infect. Dis. 2004. V. 10. № 5. P. 873–879.
49. Забровская А.В., Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Селиванова Л.В., Малышева Л.Ю., Антипова Н.А., Борисенкова А.Н., Новикова О.Б. // Международный вестник ветеринарии. 2011. № 3. С. 15–18.
50. Meakins S., Fisher I.S., Berghold C., Germer-Smidt P., Tschape H., Cormican M., Luzzi I., Schneider F., Wannett W., Coia J., Echeita A., Threlfall E.J. // Microb. Drug. Resist. 2008. V. 14. № 1. P. 31–35.
51. Страчунский Л.С. // Клиническая фармакология и терапия. 2000. Т. 9. № 2. С. 6–9.
52. Collignon P., Wegener H.C., Braam P., Butler C.D. // Clin. Infect. Dis. 2005. V. 41. № 7. P. 1007–1013.
53. Сидоренко С.В. // Инфекции и антимикробная терапия. 2002. Т. 4. № 2. С. 38–41.
54. Регламент (ЕС) № 1831/2003 Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2003 г. о добавках, применяемых в питании животных. // Официальный Журн. Европейского Союза, 2003. 30 с.
55. European Food Safety Authority. // EFSA J. 2008. V. 6. № 4. P. 1–44.
56. World Health Organization. Antibiotic resistance: Multi-country Public Awareness Survey. Geneva: WHO Press, 2015. 59 p.
57. The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2016. 25 p.
58. WHO Guidelines on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-producing Animals. World Health Organization. Geneva: WHO Press, 2017. 88 p.
59. Зеленая К.В., Смирнова С.Н., Лященко О.И., Жукова А.А. // Научно-методический электронный журнал “Концепт”. 2017. Т. 42. С. 38–41.
60. BEAM Alliance Position Paper 2017. Key Guidelines to Implement Effective Measures Toward SMEs to Revive the Antibacterial R&D Field. BEAM Alliance, 2017. 18 p.
61. Infectious Diseases Society of America. // Clin. Infect. Dis. 2010. V. 50. № 8. P. 1081–1083.
62. Boucher H.W., Talbot G.H., Benjamin D.K., Jr., Bradley J., Guidos R.J., Jones R.N., Murray B.E., Vonono R.A., Gilbert D. // Clin. Infect. Dis. 2013. V. 56. № 12. P. 1685–1694.
63. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 “О безопасности пищевой продукции” // ТР ТС 021/2011, 2011. 242 с.
64. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. М.: Правительство Российской Федерации, 2017. 14 с.
65. Миндлин С.З., Петрова М.А., Басс И.А., Горленко Ж.М. // Генетика. 2006. Т. 42. № 11. С. 1495–1511.
66. Xu P., Liu L., Chen X.Z., Li Y., Liu J., Jin Z.P., Wang G.Q., Lei P.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. № 15. P. 4079–4083.
67. Тренин А.С., Олсуфьева Е.Н. // Биоорганическая химия. 1997. Т. 23. № 11. С. 851–867.
68. Chin N.X., Neu N.M., Neu H.C. // Diagn. Microbio. Infect. Dis. 1990. V. 13. № 1. P. 67–69.
69. Sheehan J.C. // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1967. V. 145. № 2. P. 216–223.
70. Neu H.C. // Rev. Infect. Dis. 1983. V. 5 Suppl 1. P. S9-20.
71. Paisley J.W., Washington J.A. // Antimicrob. Agents Chemother. 1978. V. 14. № 2. P. 224–227.
72. Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. // Antimicrob. Agents Chemother. 1984. V. 25. № 2. P. 276–278.
73. Soroka D., Ourghanlian C., Compain F., Fichini M., Dube V., Mainardi J.L., Hugonnet J.E., Arthur M. // J. Antimicrob. Chemother. 2017. V. 72. № 4. P. 1081–1088.
74. Adamsson I., Nord C.E., Lundquist P., Sjostedt S., Edlund C. // J. Antimicrob. Chemother. 1999. V. 44. № 5. P. 629–640.
75. de Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2011. V. 66. № 2. P. 398–407.
76. Ковалев В.Ф., Волков И.Б., Виолин Б.В., Ортман Р.А., Хоменко В.С., Хоменко Н.П. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии: справочник. М.: Агропромиздат, 1988. 223 с.
77. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. // Генетика. 2004. Т. 40. № 11. С. 1445–1456.
78. Rodney M.D. // Emerging Infects Disease J. 2002. V. 8. № 9. P. 881–890.
79. Parfitt T. // The Lancet. 2005. V. 365. № 9478. P. 2166–2167.
80. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пенцимидные тимомиметики. М.: Наука, 2001. 158 с.
81. Kasaniova M., Rovna K., Arpasova H., Cubon J., Hleba L., Pochop J., Kunova S., Hascik P. // J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard Subst. Environ. Eng. 2012. V. 47. № 11. P. 1665–1671.
82. Drewnowska O., Turek B., Carstanjen B., Gajewski Z. // Pol. J. Vet. Sci. 2013. V. 16. № 4. P. 843–848.
83. Cabassi C.S., Taddei S., Cavirani S., Baroni M.C., Sansoni P., Romani A.A. // Vet. J. 2013. V. 198. № 2. P. 534–537.
84. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. 4-е изд. М.: Медицина, 2002. 656 с.
85. Hashemi S.R., Davoodi H. // Vet. Res. Commun. 2011. V. 35. № 3. P. 169–180.
86. Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols. / Ed. O’Hagan D.T., Totowa N.J.: Humana Press, Inc., 2000. 327 с.
87. Земсков В.М., Земсков А.М. // Иммунология. 1996. Т. 17. № 3. С. 4–6.

Antimicrobial Resistance: Current Approaches and Ways to Cope (a Review)

T. V. Mikhaljova^{a, **, **}, O. I. Zakharova^{b, ***}, and P. V. Iliasov^a

^a*Samara Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Samara, 443013 Russia*

^b*Nizhny Novgorod Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Nizhny Novgorod, 603950 Russia*

**e-mail: samara@vniivvim.ru*

***e-mail: Tatyana Mihale@mail.ru*

****e-mail: nnovgorod@vniivvim.ru*

Received April 5, 2018

Revised September 5, 2018

Accepted September 25, 2018

Antimicrobial resistance, i.e. ability of pathogens to tolerate antimicrobial drugs, is one of important issues in current pharmacology. This paper provides information on mechanisms of antimicrobial resistance in microorganisms, as well as current approaches and ways to cope it.

Keywords: antimicrobial drugs, microorganisms, antimicrobial resistance, strategy, tolerability