

О.Ф. Кушнеров

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. О.Н. Ринейская

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

O.F. Kushnerov

**MOLECULAR MECHANISMS OF OVERCOMING ANTIBIOTIC RESISTANCE
IN PATIENTS OF THE INTENSIVE CARE UNIT**

Tutor: PhD, associate professor O.N. Rineyskaya

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Антибиотикорезистентность является эволюционно обусловленным феноменом, возникшим задолго до начала клинического применения антибиотиков. В течение миллиардов лет бактерии продуцировали антагонистические вещества – антибиотики – в процессе конкурентной межвидовой борьбы, что привело к формированию естественных механизмов устойчивости. В современной клинической практике АР рассматривается как одна из наиболее острых проблем здравоохранения, особенно в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, где велика вероятность инфицирования мультирезистентными микроорганизмами.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотики, резистентность, механизмы.

Resume. Antibiotic resistance (AR) is an evolutionary phenomenon that emerged long before the clinical use of antibiotics. For billions of years, bacteria have produced antagonistic substances – antibiotics – in the process of interspecies competition, which has led to the formation of natural resistance mechanisms. In modern clinical practice, AR is considered one of the most acute health problems, especially in intensive care units, where the likelihood of infection with multidrug-resistant microorganisms is high.

Keywords: antibiotic resistance, antibiotics, resistance, mechanisms.

Актуальность. Особую обеспокоенность вызывает распространение мультирезистентных грамотрицательных бактерий (MRGN), обладающих устойчивостью к основным группам антибиотиков. Эти патогены особенно часто выявляются в клинических учреждениях, где применение антимикробных препаратов носит системный характер. По эпидемиологическим данным, носительство мультирезистентной микрофлоры наблюдается у 5% клинически здорового населения.

На одной из клинических баз РНИМУ имени Н.И. Пирогова проведён ретроспективный анализ динамики антибиотикорезистентности ключевых возбудителей гнойно-септических инфекций, характерных для пациентов реанимационного профиля. Так, *Pseudomonas aeruginosa* продемонстрировала высокий уровень устойчивости к β -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам. В период с 2015 по 2019 гг. зафиксирован рост резистентности к амикацину, левофлоксацину, цiproфлоксацину, а также значительное – почти на 39% – увеличение устойчивости к карбапенемам (меропенему и эртапенему).

Цель: систематизация литературных данных о механизмах возникновения и преодоления антибиотикорезистентности.

Задачи:

1. Разбор понятия «антибиотикорезистентности», изучение данных о наиболее частых местах проявлениях на территории Республики Беларусь.

2. Изучение и систематизирование литературных данных о причинах возникновения, молекулярных механизмах возникновения и преодоления антибиотикорезистентности.

Результаты и их обсуждение. Ключевым молекулярным механизмом антибиотикорезистентности является модификация мишеней антибактериальных препаратов. Мутации в генах, кодирующих пенициллин-связывающие белки (РВР), снижают аффинность β -лактамов к клеточной стенке. Аналогично, метилирование участка 23S рРНК нарушает связывание макролидов, линкозамидов и стрептограминов с рибосомами, обеспечивая устойчивость к этим классам препаратов.

Другим значимым механизмом является энзиматическая инактивация антибиотиков. Бактерии продуцируют гидролазы, в частности β -лактамазы (включая карбапенемазы и металло- β -лактамазы), разрушающие β -лактамное кольцо, что делает антибиотики неэффективными. Реакция включает нуклеофильную атаку гидроксильной группы серина активного центра β -лактамазы на карбонильный углерод антибиотика с последующим открытием кольца. Также действуют модифицирующие ферменты: ацетил-, нуклеотидил- и фосфотрансферазы, инактивирующие аминогликозиды. Например, фосфоэтаноламинтрансфераза модифицирует липид А внешней мембраны, что обуславливает устойчивость к полимиксинам.

Снижение проницаемости клеточной стенки и активация эффлюксных систем также способствуют резистентности. *P. aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* снижают экспрессию поринов, препятствуя проникновению гидрофильных антибиотиков. Эффлюксные насосы, такие как AcrAB-TolC (где "Acr" – от acridine resistance, "TolC" – tolerance to colicins), активно экспортируют препараты из бактериальной клетки, снижая их внутриклеточную концентрацию. Перспективным направлением терапии является создание ингибиторов эффлюксных систем, способных восстановить активность антибиотиков.

Современные подходы к преодолению АР включают разработку антибактериальных средств с новыми механизмами действия, например, ингибиторов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, а также гибридных молекул, сочетающих несколько фармакофоров. Примером служит бифункциональный фермент AAC(6')-Ib-cr, катализирующий ацилирование канамицина В и ципрофлоксацина.

Важную роль играют ингибиторы ферментативной инактивации антибиотиков – клавулановая кислота, авибактам, тазобактам, ваборбактам. Клавулановая кислота действует как «суицидный» ингибитор, формируя стабильный ковалентный комплекс с β -лактамазой. Связывание активного центра с карбонильным атомом β -лактамного кольца инициирует образование устойчивой структуры, что приводит к инактивации фермента и восстановлению эффективности β -лактамов.

Альтернативные стратегии включают бактериофаговую терапию с использованием коктейлей, подвергшихся полногеномному секвенированию и очистке с помощью хроматографии от токсинов, а также иммунотерапию (активную и пассивную), направленную против бактериальных токсинов и вирулентных факторов. Пассивная иммунизация, в частности, осуществляется с помощью гуманизированных моноклональных антител, минимизирующих иммуногенность и обеспечивающих высокую специфичность.

Одним из перспективных направлений является разработка биомиметических наногубок – наночастиц с пористой поверхностью, покрытых мембранами эритроцитов или рецепторами клеток-хозяев. Такие наноструктуры имитируют естественные клеточные мишени, связывают патогены и токсины, предотвращая их взаимодействие с клетками организма. В основе конструкции – полимеры, такие как полимолочная кислота, и биосовместимые оболочки.

Вывод. Таким образом, углублённое понимание молекулярных механизмов антибиотикорезистентности и внедрение инновационных терапевтических и диагностических стратегий имеют ключевое значение для повышения эффективности лечения тяжёлых инфекций, особенно в условиях критических отделений стационара. Борьба с антибиотикорезистентностью требует интеграции биохимических, молекулярно-генетических и клинических подходов.

Литература

1. Габибов А.Г., Донцова О.А., Егоров А.М. Молекулярные механизмы преодоления резистентности микроорганизмов к антибиотикам // Биохимия (Москва). – 2020. – Т. 85, № 11. – С. 1516–1518.
2. Хохлова О.Е., Ларионова И.А., Перьянова О.В. и др. Механизмы антибиотикорезистентности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных // Инфекция и иммунитет = Infection and Immunity. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 324–336.
3. Pérez-González F., Hernández-Ramírez K., García-Martínez L., et al. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in *Escherichia coli* pathotypes: Implications for ICU management // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – Art. 1387497.