УДК 579.25

ШЛЯХИ МОДИФІКАЦІЇ АНТИБІОТИКІВ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

А.О. Орищенко, *студент, orishchenko_nastya@mail.ru*
Науковий керівник – к.с.-г.н., доцент Кравченко О.О.
Миколаївський національний аграрний університет

В статті наведені основні механізми розвитку та розповсюдження антибіотикорезистентності мікроорганізмів до часто використовуваних антибактеріальних засобів. Висвітлено актуальність проблеми стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і необхідність комплексного підходу до вирішення проблеми антибіотикорезистентності, що включає обов'язковий систематичний моніторинг стану стійкості мікроорганізмів до антибіотиків.

Ключові слова: резистентність, антибіотикорезистентність, мікроогранізми, антибіотики.

Постановка проблеми. Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини.

Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (АБП), вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно даних Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років.

Аналіз останніх досліджень. Виходів із ситуації, що склалася, на даний момент є два: інтенсифікувати розробку і впровадження нових антибактеріальних препаратів або знаходити методи контролю розповсюдження резистентності мікроорганізмів до препаратів, що вже існують і використовуються [1].

Перший варіант розвитку подій є довготривалим і економічно надзвичайно вартісним. З моменту розробки нової молекули антибактеріального препарату до виходу на ринок готового препарату можуть пройти роки, а іноді і десятиліття.

Другий варіант не є менш складним, ніж перший, але він дозволяє приймати заходи сьогодні, що є надзвичайно актуальним.

Насправді, найбільший успіх може бути забезпечений лише у випадку паралельного розвитку обох процесів: розробки і впровадження нових антибактеріальних препаратів і використання програм щодо посилення контролю рівня резистентності мікроорганізмів до існуючих засобів [2].

Відомо, що рівні резистентності різних мікроорганізмів до різних антибактеріальних препаратів мають відмінності залежно від регіону. Тому, насамперед вкрай важливою є адекватна оцінка стану антибіотикорезистентності основних збудників до широко використовуваних антибактеріальних препаратів. На жаль, в Україні сьогодні не існує актуальних,

об’єктивних, систематизованих даних щодо стану антибіотикорезистентності мікроорганізмів [3].

Постановка завдання. Пошук і розробка нових антибіотиків – процес тривалий, кропіткий і дорогий. У ході подібних досліджень вивчаються й відбраковуються сотні, а то й тисячі культур мікроорганізмів. Одночасно виявляються все нові збудники інфекційних хвороб, а спектр активності існуючих препаратів стає недостатнім для боротьби з ними. Стрімко росте резистентність бактерій. Тому, поряд з пошуком природних антибіотиків, активно ведуться роботи з вивчення структури існуючих речовин, для того, щоб модифікуючи їх, одержувати нові й нові, більш ефективні й безпечні препарати. Таким чином, наступним етапом отримання антибіотиків стало створення напівсинтетичних речовин, що подібні за будовою й за дією з природними антибіотиками [4].

Теоретичне обґрунтування проведених досліджень. Поряд з розвитком традиційних способів створення нових антибіотиків (пошук мікроорганізмів-продуцентів, модифікації природних антибіотиків) усе більше місце в розв'язанні цього завдання займають методи генетичної інженерії й сучасної біотехнології. Наприклад, антибактеріальні речовини можна одержувати, вбудовуючи гени "потрібного" антибіотика в геном бактерій – у процесі життєдіяльності такі бактерії напрацьовують бажану лікарську речовину, перетворюючись у своєрідну фармацевтичну фабрику з виробництва антибіотиків. Тому процес створення нових антимікробних засобів потребує тісної кооперації висококваліфікованих фахівців багатьох галузей: фармацевтичних технологій, біотехнології, генетики, біоорганічної хімії, експериментальної й клінічної хіміотерапії й ін.

Резистентність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів може бути природною і набутою.

Природна стійкість є постійною видовою ознакою мікроорганізмів, вона відома, легко прогнозується і протягом часу залишається без змін. Природно стійкі мікроорганізми або не мають мішені для дії антибіотика, або їх мембрана є непроникною, або антибіотик ферментативно інактивується. Мікроорганізми, що мають природну резистентність до певних антибактеріальних препаратів, апріорі до них не чутливі.

Набута ж резистентність мікроорганізмів є великою проблемою і прогнозувати її досить важко. Основною особливістю набутої резистентності є її зміна протягом часу. Виникнення набутої стійкості можливе двома шляхами: мутації у власних генах мікроорганізмів та отримання ззовні генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність [6].

Основним джерелом генетичної інформації в бактеріальній клітині є хромосома, яка в більшості випадків утворена єдиною замкнутою циркуляторною молекулою ДНК. Гени, які в ній містяться забезпечують життєдіяльність бактерії практично в будь-яких обставин. У той же час, в багатьох (можливо, що і у всіх) бактеріях є додаткові молекули ДНК, що отримали назву плазмід. За розміром вони менші хромосомної ДНК, не пов’язані з нею і зазвичай відтворюються окремо від неї.

Гени, які переносяться плазмідами, найчастіше не є життєво необхідними для виживання бактерій в звичайних умовах, але можуть надавати клітинам-носіям переваги в боротьбі за існування в деяких особливих обставинах.

Третім джерелом генетичної інформації в бактеріальній клітині є бактеріофаги (або просто – фаги). Бактеріофаги – це віруси, які заражають бактерії. Більшість фагів здатні атакувати невелике число штамів певних бактерій, тобто мають вузьке і дуже специфічне коло потенційних жертв [7].

Наявність перерахованих механізмів передачі генетичної інформації означає, що не тільки мутації і селекція визначають еволюцію бактерій. Наприклад, раніше чутлива до антибіотиків бактерія може при кон'югації придбати плазміду, що містить гени, що кодують резистентність до декількох різних антибіотиків. У результаті протягом короткого проміжку часу в даній екологічній ніші може сформуватися пул полірезистентних мікроорганізмів.

Найбільш важливим з цих механізмів є руйнування антибіотика бактеріальними клітинами (мікроорганізми здатні виділяти ферменти, які руйнують антибіотик). Прикладом цьому служить розвиток резистентності до β-лактамних антибіотиків, які широко застосовуються в клінічній практиці.

Також бактеріальні клітини можуть виділяти ферменти, які модифікують антибіотик. У результаті цього антибіотик втрачає можливість зв'язуватися зі своїми мішенями в бактеріальній клітині і втрачає свою ефективність. Прикладом служить розвиток резистентності до аміноглікозидів у грамнегативних бактерій родини *Enterobacteriacea*, коли антибіотики інактивуються в результаті ацетилювання, аденілірування або фосфорилювання [3, 4].

Резистентність може розвиватися, коли змінюється мішень для дії антибіотика. Прикладом цього виду стійкості може бути резистентність *S.pneumoniae* до пеніциліну.

Резистентність може розвиватися при порушенні проникності бактерій для антибіотиків. Наприклад β-лактамні антибіотики проникають в грамнегативні бактерії через пори за допомогою дифузії. Зменшення числа або радіуса пор призводить до зниження чутливості бактерій до цих антибіотиків [7].

Описані механізми аж ніяк не вичерпують тему придбання та передачі антибіотикорезистентності. Вони дають лише деяке уявлення про здатність світу мікробів пристосовуватися до нових умов зовнішнього середовища і, насамперед, – до застосування антибіотиків.

Рекомендації щодо застосування антибактеріальної терапії для різних інфекцій спираються на результатах мікробіологічних досліджень. Такі дослідження дають можливість відслідковувати чутливість антибіотиків до ключових збудників захворювання, відстежувати динаміку зміни чутливості, вносити корективи в стандарти лікування [4].

Висновки і перспективи подальших досліджень. Сьогодні наукова спільнота одноголосно погоджується з тим, що обмеження використання антибактеріальних препаратів, як єдиний шлях контролю та зменшення резистентності, є неефективним.

Таким чином, проблема резистентності збудників інфекційних захворювань до антимікробних засобів є багатогранною і важкою для вирішення. Причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності мікроорганізмів на даний час не є до кінця визначеними. Феномен бактеріальної стійкості вимагає розробки й впровадження нових і ефективних препаратів. Тому пошук нових антибіотиків, і, особливо, модифікація відомих з метою їх удосконалення, є одним із головних напрямів сучасної медицини, а впровадження в медичну практику нових антибіотиків у найближчі десятиліття повинно стати одним із пріоритетних напрямків вітчизняної науки й технології.

Список використаних джерел

1. Толстанов О. К. Пріоритетні завдання педіатричної освіти та науки в контексті реформування галузі охорони здоров'я. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 16. С. 20-22.
2. Фещенко Ю. І., Гуменюк М. І., Денисов О. С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2010. № 1-2 (23). С. 4-10.
3. Чекман І. С. Антибіотикорезистентність: погляд на проблему. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. К., 2011. № 1. С. 260.
4. Фещенко Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. *Украинский пульмонологический журнал*. 2009. №4. С.117-122.
5. Тодосійчук Т. С., Іздебська Т. І., Громико О. М. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків. *Біологічні Студії / Studia Biologica*. 2011. Т. 5, №1. С. 159-172.
6. Федоров А. М., Таточенко В. К., Зубович А. І. Про тактику антибактеріальної терапії гострих респіраторних захворювань у дітей на поліклінічному ділянці. *Мед. науч. і уч.метод. журн*. 2005. № 3. С. 25.
7. Березняків І. Г. Раціональна антибіотикотерапія – тема, ніколи не втрачає своєї актуальності. *Здоров'я України*. 2008. № 6. С. 14.
8. Таточенко В. К. Антибіотики в арсеналі дільничного педіатра для лікування хвороб органів дихання. *Лікуючий лікар*. 2009. № 6. С. 12-13.
9. Майданник В. Г. Сучасні алгоритми антибактеріальної терапії гострої пневмонії у дітей. *Medicus Amicus*. 2003. № 4. С. 35.
10. Козлов Р.С. Антибиотикорезистентности основних збудників інфекцій дихальних шляхів: чи існує рішення проблеми? *Здоров'я України*. 2008. № 22 (1). С. 32-33.

A.O. Orishchenko. WAYS OF MODIFICATION OF ANTIBIOTICS TO OVERCOME RESISTANCE

The article presents the main mechanisms of development and spread of antibiotic resistance of microorganisms to frequently used antibacterial agents. The urgency of the problem of resistance of microorganisms to antibiotics and the need for a comprehensive approach to solving the problem of antibiotic resistance, which includes mandatory systematic monitoring of the state of resistance of microorganisms to antibiotics.

Key words: resistance, antibiotic resistance, microorganisms, antibiotics.