

Антибиотикорезистентность. Вызов современности

А. Д. ДАУДОВА, Ю. З. ДЕМИНА, Г. Н. ГЕНАТУЛЛИНА, Р. О. АБДРАХМАНОВА,
Г. Р. БАЕВА, *А. Л. ЯСЕНЯВСКАЯ, О. В. РУБАЛЬСКИЙ

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Antibacterial Resistance. The Challenge of Modernity

ADILYA D. DAUDOVA, JULIA Z. DEMINA, GUZEL N. GENATULLINA,
RADMILA O. ABDRAKHMANOVA, GUZEL R. BAEVA,
*ANNA L. YASENYAVSKAYA, OLEG V. RUBALSKY

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

Устойчивость к противомикробным препаратам рассматривается ВОЗ как одна из наиболее важных угроз общественному здоровью в двадцать первом веке. Согласно прогнозам, к 2025 г., многие антимикробные препараты первого ряда утратят свою эффективность и начнётся «пост-антибиотическая эра». К микроорганизмам, которые играют преимущественную роль в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и приводящие к летальным последствиям, американским обществом инфекционных болезней отнесены *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. и представители рода *Mycobacterium*. В обзоре освещены механизмы антибиотикорезистентности и многие варианты противостояния микробов антибиотикам. Знание молекулярных механизмов формирования устойчивости микроорганизмов позволяет разработать стратегические направления её преодоления. Поиск новых путей предупреждения и преодоления формирования устойчивости возбудителей к антибиотикам является чрезвычайно важной задачей современной медицинской науки. Представлена эффективность гибридных антибиотиков, связанных с химическими соединениями, обладающих различным специфическим воздействием. Перспективным считается применение основного действующего фактора вируса бактерий — эндוליцина как в чистом виде, так и в составе гомодимеров, например, лизопротеина, представляющего собой комплекс эндוליцина с иммуноглобулинами человека. Фаготерапия будущего — это персонализированная фаготерапия, требующая создания библиотеки или банка фагов.

Ключевые слова: бактериофаг; инфекции, связанные со здравоохранением; биоплёнки; фаготерапия

Для цитирования: : Даудова А. Д., Демина Ю. З., Генатуллина Г. Н., Абдрахманова Р. О., Баева Г. Р., Ясенявская А. Л., Рубальский О. В. Антибиотикорезистентность. Вызов современности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 3–4: 66–75. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75>.

Abstract

Antimicrobial resistance is considered by WHO as one of the most important threats to public health in the twenty-first century. According to forecasts, by 2025, many first-line antimicrobials will lose their effectiveness and the «post-antibiotic era» will begin. *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. and representatives of the genus *Mycobacterium* are classified by the American Society of Infectious Diseases as microorganisms that play a predominant role in the development of infections associated with medical care and leading to fatal consequences. The review highlights the mechanisms of antibiotic resistance and many variants of microbial resistance to antibiotics. Knowledge of the molecular mechanisms of the formation of resistance of microorganisms allows us to develop strategic directions for overcoming it. The search for new ways to prevent and overcome the formation of resistance of pathogens to antibiotics is an extremely important task of modern medical science. The effectiveness of hybrid antibiotics associated with chemical compounds with various specific effects is presented. The use of the main active factor of the bacterial virus, endolysin, both in its pure form and as part of homodimers, for example, lysoprotein, which is a complex of endolysin with human immunoglobulins, is considered promising. Phage therapy of the future is a personalized phage therapy that requires the creation of a library or bank of phages.

Keywords: bacteriophage; healthcare-associated infections; biofilms; phagotherapy

For citation: Daudova A. D., Demina J. Z., Genatullina G. N., Abdrakhmanova R. O., Baeva G. R., Yasyenyavskaya A. L., Rubalsky O. V. Antibacterial resistance. The challenge of modernity. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 3–4: 66–75. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-66-75>.

Эра антибиотикотерапии, начавшая свой отсчёт с момента открытия Флемингом пеницилина, является одним из наиболее значимых, революционных этапов развития медицины и науки в целом [1]. «Золотой век» химиотерапии (1950–1970 г.) ознаменован появлением большинства классов антибактериальных препаратов, используемых и по настоящее время [2].

Однако эволюция микробов, их стремление к сохранению жизнеспособности в новых условиях существования обусловило появление феномена устойчивости к лекарственным средствам [3]. Всего через несколько лет от начала применения противомикробных препаратов появились тревожные сигналы о развитии резистентности. Ещё в 1954 г. Флеминг, основываясь на своих ранних наблюдениях, предсказал, что необдуманное использование антибактериальных лекарственных средств может привести к отбору и размножению избранных антибиотикорезистентных мутантов бактерий [4].

Неразумное и широкое применение антимикробных является триггером повышения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, что в итоге становится глобальной проблемой современности. Особую тревогу вызывает то, что после одобрения линезолида в 2000 г., не появилось новых химических формул и классов антибактериальных препаратов [5]. У больных с инфекциями, вызванными устойчивыми к лечению микроорганизмами, наблюдаются более тяжёлые симптомы, в большинстве случаев они должны быть госпитализированы, и лечение требует применения резервных препаратов. Это увеличивает затраты на лечение, ухудшает прогноз и создаёт условия для появления персистирующих форм микроорганизмов и как следствие приводит к возникновению эпидемий.

Устойчивость к противомикробным препаратам рассматривается ВОЗ как одна из наиболее важных угроз общественному здоровью в двадцать первом веке [6, 7].

Согласно прогнозам, быстрое развитие устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам может в краткосрочной перспективе привести к риску осложнений от вторичных инфекций при любом инструментальном вмешательстве [8].

Прогнозируемая смертность от инфекций, вызванных устойчивыми к лекарственным препаратам штаммами бактерий, может увеличиться к 2050 г. до двадцати миллионов случаев при экономических потерях более чем 2,9 трлн долларов [9].

Микроорганизмы, которые играют преимущественную роль в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) и приводящих к летальным последствиям, американским обществом инфекционных болезней

(IDSA) определены как патогены (ESKAPE). К данной группе микроорганизмов, состоящей из *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. были добавлены представители рода *Mycobacterium* [10].

Этих бактерий характеризует высокая устойчивость ко многим бета-лактамам антибиотикам, включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения, которые максимально востребованы при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий.

Устойчивость к противомикробным лекарственным препаратам в зависимости от механизмов её формирования можно разделить на две группы: естественную (природную, видовую) и приобретённую.

Видовая (естественная) резистентность — это постоянный, генетически обусловленный признак, фенотип которого проявляется в отсутствии мишени действия антибиотика [11].

Понятие приобретённой устойчивости применяется в отношении изначально чувствительных бактерий, у которых в процессе адаптации появляются механизмы, позволяющие им уклоняться от действия антибактериальных препаратов [12].

Спектр механизмов антибиотикорезистентности вариативен: ферментативная модификация или деградация противомикробного средства, снижение поглощения антибиотиков из-за изменения проницаемости внешней мембраны, выведение лекарственных препаратов с помощью эффлюксных насосов микробной клетки, формирование метаболического «шунта», модификация противомикробной мишени, избыточная продукция фермента-мишени [13, 14].

Ферментативная модификация или деградация противомикробного средства. Наиболее показательным примером являются бета-лактамазы, гидролизующие бета-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины). Бета-лактамазы кодируются хромосомными или плазмидными генами. Некоторые из энзимов проявляют специфическую активность в отношении определённых субстратов, другие же обладают расширенным инактивирующим спектром (бета-лактамазы расширенного спектра — БЛРС). Механизм действия второго типа ферментов заключается в модификации антибиотика, что в итоге нарушает его взаимодействие с таргетной клеткой. Так, N-ацетилтрансфераза обеспечивает присоединение дополнительной ацетильной группы ($\text{CH}_3\text{CO}-$) к аминогликозидам, в частности, к канамицину, и, как следствие, блокирует его взаимодействие с рибосомой [15].

Снижение поглощения из-за изменения проницаемости внешней мембраны. Проницаемость клеточных мембран может быть изменена мута-

циями в порах, связанных с дефицитом порина, изменением размера или проводимости пориновых каналов и низкой экспрессией гена, кодирующего порин [16].

Наружная мембрана клеточной стенки грамотрицательных бактерий служит дополнительной преградой на пути антибиотиков и способствует снижению их проникновения внутрь клетки.

Выведение лекарственных препаратов с помощью эффлюксных насосов микробной клетки. Эффлюксные насосы представлены белками-переносчиками, локализованными в цитоплазматической мембране клетки. Первичные активные переносчики используют в качестве источника энергии аденозинтрифосфат. Во вторичных активных транспортерах перенос опосредован электрохимической разностью потенциалов, вызванной удалением внеклеточных ионов водорода и натрия [17]. Такие механизмы бактериальной резистентности были выявлены к тетрациклину, макролиду, хинолону и амфениколу. Например, гены *tet* кодируют эффлюксные насосы, специфичные для тетрациклинов, а ген *mef* кодирует эффлюксный насос, специфичный для макролидов [18].

Формирование метаболического «шунта». Данный механизм связан с приобретением новых генов, кодирующих продукт, альтернативный ингибируемому антибиотиком. По подобному механизму, белок MfrA в плазмиде pGADIV представителей рода *Mycobacterium* имитирует структуру ДНК и взаимодействует с ферментами-мишенями хинолонов — ДНК-гиразой и топоизомеразой IV, ингибируя их антибактериальную активность, увеличивая минимальную подавляющую концентрацию (МПК) фторхинолонов в 2–8 раз [19, 20].

Модификация противомикробной мишени. Данный механизм связан с формированием «ложных цепей», опосредованных метаболитами, синтезируемыми микроорганизмами. Продуцируемые белки нарушают взаимодействие антибактериального препарата с целевыми точками воздействия (ферментами, рибосомами, нуклеотидными последовательностями) [21–23].

Мишенью многих антибактериальных препаратов являются бактериальные рибосомы [24]. Модификация молекул нуклеиновых кислот бактериальной 16S рРНК метилазой выступает в качестве одного из механизмов устойчивости к аминогликозидам. Она способна вносить изменения в структуру бактериальной рибосомы, что блокирует связь с аминогликозидами способствуя синтезу белков и беспрепятственному потоку генетической информации в клетке [25].

Ген *erm* (семейство генов эритромицин-рибосомной метилазы) является фактором, определяющим устойчивость не только к макролидам, но и к линкозамидам и стрептограмину. Фенотип MLSB (макролид-линкозамид-стрептограмин В)

представляет собой пример перекрестной резистентности [25].

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах. Мутации в генах *gyr* и *par*, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, соответственно, изменяют мишень действия хинолоновых антимикробных препаратов и являются основой формирования резистентности к антибиотикам этой группы [26, 27].

Гены *tet* (M, O, Q, S, T) несут информацию о белках, которые взаимодействуя с рибосомами, препятствуют их связыванию с антибиотиками группы тетрациклина. Известно, что ген *sfh*, кодирующий РНК-метилтрансферазу, участвует в формировании множественной лекарственной устойчивости к оксазолидинонам. Последние рассматриваются в настоящее время как препараты выбора в лечении стафилококковых инфекций и инфекций, вызванных резистентными энтерококками [15].

Избыточная продукция фермента-мишени. Механизм устойчивости к триметоприму у *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae* обусловлен избыточным синтезом мишени бактериальной клетки, что приводит к превалированию её концентрации над концентрацией антибактериального препарата и, как следствие, снижению его активности [28].

Эволюция феномена антибиотикоустойчивости бактерий продолжается. Особую настороженность вызывает тот факт, что многочисленные варианты механизмов способствуют формированию, поли- и панрезистентных штаммов микробов за короткий срок [29–31].

Множественная лекарственная устойчивость у филогенетически отдалённых видов бактерий формируется с участием разнообразных механизмов горизонтального переноса: трансформации, трансдукции и конъюгации.

Бактериальная трансформация представляет собой генетическое изменение в клетке в результате прямого поглощения, включения и экспрессии экзогенной ДНК между близкородственными бактериями [32]. Чтобы трансформация произошла, ДНК должна быть перенесена с поверхности на цитоплазматическую мембрану, а затем пересечь цитоплазматическую мембрану через высококонсервативный мембранный канал [33].

Другим механизмом горизонтального переноса генов является трансдукция, при которой перенос ДНК опосредуется бактериальными вирусами, которые «инъецируют» ДНК донора в клетку-реципиент. Введённый генетический материал, интегрируя в хромосомную ДНК, запускает литический либо лизогенный цикл [34].

Конъюгация считается основным признанным механизмом, ответственным за перенос ге-

нетического материала у бактерий и за появление множественной лекарственной устойчивости [35, 36]. Этот процесс использует систему секреции IV типа, которая способствует образованию фимбрии на поверхности бактерий, создающих межклеточный контакт и участвующих в передаче генетического материала между бактериальными клетками.

Важная роль в распространении антибиотикорезистентности среди бактерий принадлежит мобильным генетическим элементам (МГЭ): R-плазмидам (от *англ.* resistance — устойчивость), транспозонам (Tn), инсерционным последовательностям (IS — Insertion Sequences, ISCR — Insertion Sequences with Common Region) [37, 38].

Установлено, что штаммы *E.coli*, устойчивые к тетрациклину, передали устойчивость более чем 70% изначально восприимчивых штаммов *E.coli* всего за три часа путем конъюгативной передачи трансмиссивной R-плазмиды [39].

Транспозоны — категория МГЭ, могут перестраиваться по различным участкам генома как внутри-, так и межмолекулярно, обеспечивая мобильность ARG (antibiotic resistance genes) [40]. Например, Tn5 кодирует устойчивость *A.baumannii* и *Paeruginosa* к неомицину и канамицину, Tn903, Tn6, Tn1525, Tn1699, Tn2350, Tn4350 обуславливают резистентность указанных бактерий к канамицину, неомицину, мономицину, ливидомицину. Устойчивость *E.coli* к тетрациклину связана с наличием Tn10, к хлорамфениколу — транспозона Tn9 [41, 42].

В сравнении со сложными полупаразитарными последовательностями — транспозонами, которые присутствуют в единичном экземпляре, инсерционные последовательности (IS) существуют в виде множественных копий, что способствует накоплению генов антибиотикорезистентности. В результате ряда исследований обнаружена определяющая роль IS-последовательностей в формировании резистентности к колистину и карбапенемам [37, 38]. Эти подвижные элементы играют ключевую роль в усилении и экспрессии многих генов, опосредующих антибиотикорезистентность [43, 44, 45].

Ещё одним весьма эффективным вариантом противостояния микробов антибиотикам является формирование ассоциаций микроорганизмов, примером которых служат биоплёнки [46, 47].

Биоплёнки представляют собой микробные сообщества, прикрепленные на биотической или абиотической поверхности, заключенные в полимерный матрикс, который затрудняет доступ лекарственных средств к бактериальным клеткам, при этом обеспечивает защиту и стабильность микробного сообщества [48].

Биоплёнкообразующие микроорганизмы характеризуются повышенной выживаемостью в

присутствии антибиотиков, факторов иммунного надзора, антисептиков по сравнению с планктонными клетками [49, 50]. Антибиотики практически неэффективны в борьбе с микробами, растущими в виде биоплёнок [51].

Биоплёночное существование бактерий удобно для осуществления горизонтального переноса генов, в том числе генов антибиотикорезистентности.

В отличие от планктонных форм в биоплёнках чаще образуются специализированные клетки-персистеры (от *англ.* persistence — стойкость). Это связано с недостатком кислорода и питательных веществ, способствующих переходу нормальной клетки в персистентное состояние.

Скорость роста таких клеток очень низкая, вследствие чего они толерантны почти ко всем антибиотикам [52–56].

Появление персистеров с генетически обусловленной резистентностью объясняется повышенной стабильностью мобильных генетических элементов в условиях биоплёночного существования бактерий, а также возникновением мутаций, связанных с высоким уровнем окислительного стресса в биоплёнках [56, 57].

Учитывая вышеизложенное, следует признать, что поиск новых путей предупреждения формирования устойчивости возбудителей к антибиотикам является чрезвычайно важной задачей современной медицинской науки.

Одним из направлений разработки эффективных антибактериальных препаратов является создание видоспецифических программируемых RNA содержащих антибиотиков. Наиболее перспективным в этом направлении является использование малых некодирующих РНК (sRNA), а также систем CRISPR Cas [58].

Короткие некодируемые формы РНК существенно воздействуют на синтезе факторов вирулентности и в регуляции углеродного, аминокислотного и железного обмена. РНК в виде коротких антисмысловых олигонуклеотидов (ASOs) являются ориентиром для антимикробных препаратов на основе РНК.

Антисмысловые олигонуклеотиды воздействуют на подавление экспрессии генов, необходимых для роста и размножения бактерий, а также на гены, отвечающие за устойчивость к лекарственным препаратам. Восстановление чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам — одна из задач антисмысловой технологии.

В качестве антисмысловых олигонуклеотидов используются видоизменённые, нуклеиновые кислоты с повышенной стабильностью и устойчивостью к нуклеазам: заблокированная нуклеиновая кислота, фосфородиамидатные морфолино олигомеры, пептидная нуклеиновая кислота [59]. На микроорганизмах: *Acinetobacter*, *Brucella*, *Burk-*

holderia, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp. были протестированы антибиотики на основе ASOs в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [60].

CRISPR-Cas-система обнаружена у большинства бактерий и архей, отвечает за формирование адаптивного иммунитета и состоит из двух блоков: CRISPR кассеты и кластера генов *cas*. CRISPR кассета (от англ. clustered regularly interspaced short palindromic repeats) представляет собой серию палиндромных повторов нуклеотидов, соединенных уникальными последовательностями ДНК (спейсерами). *Cas*-гены (от англ. CRISPR-associated — ассоциированный с CRISPR) кодируют белки, ответственные за встраивание спейсеров и уничтожение идентичных последовательностей. Детальное исследование стрептококковой CRISPR-Cas системы определило широкий спектр применения данного инструмента. Генетические конструкции позволяют создавать модельные системы для изучения патогенеза и лечения рака, генетических заболеваний, для улучшения свойств сельскохозяйственных растений и животных, для контроля распространения инфекций, переносимых животными; для этого необходимы новые способы разработки направленной эволюции биомолекул [61, 62].

Известно, что разработанные системы CRISPR-Cas повышают чувствительность бактериальных клеток к антибиотикам. Стратегия борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам с использованием CRISPR (т.е. Cas9, Cas12, Cas13 и Cas14) основана на избирательной атаке генов антибиотикорезистентности [63, 64]. В исследованиях подтверждена роль системы CRISPR-Cas в восстановлении чувствительности золотистого стафилококка к канамицину и метициллину [65, 66]. Установлено, что генетически отредактированные бактерии восстановили чувствительность к ампициллину, цефазолину, цефуроксиму, цефтриаксону и цефотаксиму [67]. Группа авторов по аналогии разработала систему *rCasCure*, которая вырезает и очищает гены карбапеназы (*bla* NDM, *bla* KPC и *bla* OXA-48) у устойчивых к карбапенемам энтеробактерий (CRE) [68]. Определена система CRISPR, которая является мультифокальной и одновременно способна удалять несколько плазмид, несущих гены лекарственной устойчивости [69].

Помимо повышения чувствительности патогенных бактерий к антибиотикам, система CRISPR-Cas способна оказывать прямое дезорганизующее действие на генетический аппарат патогенов, снижая их вирулентность или даже вызывая гибель бактериальных клеток [70, 71].

Гибридные антибиотики представлены комбинацией антибиотиков с разным механизмом действия или антибиотиком, ковалентно связанным с адъювантом. Сочетание антибиотика с хи-

мическим соединением, не обладающим противомикробным действием, позволяет получить синергетический эффект.

По воздействию антибиотиков, ковалентно связанных с адъювантом, их можно разделить следующим образом:

а) *Ингибирование β-лактамаз*. Примерами могут служить комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, авибактам в комбинации с цефтазидимом, имипенем релебактам и меропенем ваборбактам. Группировка цефепима с ингибитором β-лактамаз VNRX-5133/VNRX-5133 позволяет повысить антибактериальную активность против Enterobacteriaceae и *Paeruginosa*, устойчивых к антибиотикам группы бета-лактамов [72, 73].

б) *Ингибирование эффлюксных насосов*. Ингибиторы эффлюксных насосов — небольшие молекулы, которые не обладают антибактериальной активностью, но могут оказывать синергическое влияние на антибиотическую активность препаратов. Отмечено, что объединение макролидных, фторхинолоновых и тетрациклиновых антибиотиков с ингибиторами эффлюксного насоса имеет высокую антибактериальную активность в отношении *Mycobacterium aurum* и *Mycobacterium bovis* BCG, что позволяет рассматривать их как перспективный адъювант противотуберкулезных препаратов, значительно повышающий эффективность терапии [74].

в) *Регуляцию проницаемости мембраны бактерий*. Пермеабilizаторы (пермеабилизирующие агенты) представляют собой химические соединения, которые дестабилизируют стенку мембраны и увеличивают пенетрацию антибиотика. Такие химические соединения включают хелатирующие агенты, полимиксины, аминокликозиды, катионные пептиды, катионные производные желчных кислот или полиамины.

Повышение внутриклеточной концентрации лекарственного средства может быть достигнуто путём конструирования гибридных антибиотиков, меченых хелатирующим железом сидерофором [75]. Так, комбинированный препарат, содержащий β-лактамазный ингибитор GT 055 и цефалоспориин, конъюгированный с сидерофором, GT 1 продемонстрировал высокую активность в отношении мультirezистентных штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae*, включая мутантные штаммы по поринам и эффлюксной системе. Усиление действия GT 055 при добавлении GT 1 отмечалось и в отношении мультirezистентных штаммов *A.baumannii* и *Paeruginosa* [76, 77].

г) *Ингибирование патогенности бактерий*. Разрабатываемые антимикробные препараты нового поколения в отличие от традиционных антибиотиков, действие которых направлено на подавление роста и размножения бактерий, воз-

действуют на факторы патогенности микробной клетки, это может быть достигнуто различными способами, включая воздействие на биосинтез цистеина, белки сигнализации кворума (QS) и компоненты биоплёнки.

Так, например, применение N ацетилцистеина в качестве адъюванта при проведении антибиотикотерапии повысило эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* [78]. Отмечается перспективность использования ингибиторов биосинтеза цистеина в борьбе с бактериями-персисторами [79, 80].

QS — это механизм межклеточной коммуникации, который регулирует экспрессию фенотипов, включая патогенность. Разработка химических соединений, имитирующих структуры сигнальных молекул (аутоиндукторов), представляет собой одно из современных перспективных направлений преодоления антибиотикорезистентности. Так, например, синтезированный пептид 31, ингибируя QS, с участием сигнальных пептидов способен координировать и подавлять межклеточные взаимодействия [81].

Синтетические катионные пептиды [82] обладают широким спектром активности и могут быть использованы в качестве дополнения к традиционным антибактериальным препаратам, таким как тобрамицин, цефтазидим, имипенем и ципрофлоксацин [83]. Они способны нарушать биоплёночную архитектуру, вызывая дезорганизацию матрикса, а также ингибируют гены, участвующие в образовании биоплёнки и подвижности связывающих белков большинства бактерий [84].

Одним из перспективных альтернативных антимикробных агентов являются пептидогликангидролазы (ПГГ) [85]. Разновидностью ПГГ являются эндолизины, кодируемые геном вирусного бактериофага. Рекомбинантные эндолизины бактериофагов обладают устойчивым конкурентным преимуществом активного, быстрого механизма бактериолиза и достигают максимальной эффективности против устойчивых к антибиотикам грамположительных бактерий и биоплёнок [86]. Их преимущества заключаются в том, что они действуют только на определённые виды бактерий, они нетоксичны для эукариотических клеток и имеют низкий риск развития резистентности благодаря узконаправленной природе эндолизинов [87].

Антибиотические адъюванты, направленные на иммунную систему хозяина. Перспективно создание гибридных антибиотиков с иммуномодулирующей активностью. Действие тобрамицина с многогранным механизмом антимикробной активности нейтрализует 30S субъединицу рибосомы, подавляя синтез белка, блокируя эфлюксные каналы, и при высоких концентрациях нарушает целостность бактериальной мембраны,

вызывая гибель клетки. [88]. Он в сочетании с алифатическими углеводородами оказывает иммуномодулирующее действие, особенно в макрофагах, избирательно индуцируя хемокин интерлейкин (IL- 8), способствуя активации полиморфноядерных лейкоцитов, что приводит к эффективному уничтожению патогенов в организме [89].

Особое положение среди средств, которые рассматриваются как возможная альтернатива антибиотикам, занимают бактериофаги.

Очевидные плюсы фаготерапии:

- строгая специфичность без подавления нормальной микрофлоры организма, что предупреждает развитие дисбиоза;
- саморегуляция концентрации бактериофагов в очаге инфекции;
- быстрое проникновение бактериофагов в очаг инфекции: при пероральном приёме фаги попадают в кровь через 1 ч, через 1–1,5 ч выявляются в бронхолёгочном экссудате, через 2 ч — в моче и ликворе;
- стимуляция иммунитета пациента, что особенно важно при лечении хронических воспалительных заболеваний;
- отсутствие токсического действия и аллергических реакций;
- могут быть использованы для лечения инфекций у новорождённых и беременных;
- риск развития у бактерий приобретённой устойчивости к бактериофагам минимален;
- эффективность препаратов бактериофагов как при монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками, в том числе в отношении полирезистентных бактерий;
- стабильность фаговых препаратов при длительном хранении [90].

Противопоказанием к применению бактериофагов является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Для эффективной фаготерапии необходимо предварительное определение литической активности фага и чувствительности к нему возбудителя.

Наноповёрхности. Повышение уровня здравоохранения и качества жизни пациентов в последние годы неразрывно связаны с развитием медицинских технологий и расширением диапазона применения имплантируемых медицинских устройств.

Одним из опасных осложнений оперативных вмешательств подобного рода является развитие имплантат-ассоциированных инфекций. Их доля среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), составляет около 60–70% [91].

Современные имплантируемые поверхности должны соответствовать требованиям биосовместимости с тканями организма человека, а также обладать антибактериальными свойствами. Су-

ществует четыре типа поверхностей с различными механизмами противомикробной активности:

- высвобождение бактерицидных агентов,
- антиадгезия (препятствие сорбции бактерий на поверхности),
- локальное изменение pH,
- гибель бактерий при непосредственном контакте бактерий с поверхностью.

Наночастицы многих металлов — перспективные антибактериальные агенты для преодоления антибиотикорезистентности, обладающие широкой антимикробной активностью.

Наночастицы серебра рассматриваются как альтернатива антибиотикам. Они доставляют терапевтические агенты, воздействуют на мембраны микробных клеток, нарушая их жизнедеятельность и приводя к гибели. Было отмечено, что ионы серебра усиливают антимикотическую активность амфотерицина В [92]. Носители нитрида бора имеют сферическую форму с игольчатой поверхностью, что позволяет разрывать мембрану бактериальных клеток при контакте с ними.

Использование модифицированных антибиотиками биodeградируемых нанополимеров считается перспективным для лечения раневых поверхностей, в связи с их выраженной бактерицидной активностью и длительным сроком действия [93, 94].

Заключение

Формирование поли- и панрезистентных штаммов бактерий к существующим антимикробным препаратам, отсутствие в последние десятилетия принципиально новых классов антибиотиков создают серьёзную угрозу для человечества в целом. Знание молекулярных механизмов формирования устойчивости микроорганизмов позволяет разработать стратегические направления её преодоления. Особо перспективным в последние годы считается использование РНК содержащих антибиотиков и CRISPER–Cas систем, преимущество которых является технологическая простота получения, незначительные вре-

менные затраты для изготовления генетических конструкций и высокая эффективность вследствие максимальной таргетированности на гены резистентности, и возможности поражения нескольких мишеней одновременно. Сохраняет свою актуальность применение гибридных антибиотиков как вариант комплексной противомикробной терапии, нанопервохностей с антибактериальной, фунгицидной и иммуномодулирующей активностью. В поиске новых средств противостояния особо опасным микробам ESCAPE снова обращают на себя внимание бактериофаги как природный естественный антимикробный фактор, который может быть рассмотрен как дополнение или альтернатива существующим антибиотикам. Перспективным считается применение основного действующего фактора вируса бактерий – эндотелина как в чистом виде, так и в составе гомодимеров, например, лизобелка, представляющего собой комплекс эндотелина с иммуноглобулинами человека. Фаготерапия будущего — это персонализированная фаготерапия, требующая создания библиотеки или банка фагов.

Преодоление резистентности, являясь глобальной проблемой, требует кардинально новых подходов на высоком методологическом и технологическом уровне. Работа по снижению уровня резистентности микроорганизмов к антибиотикам, рациональное использование антимикробных препаратов, совершенствование схем их применения, разработка новых антибактериальных средств является чрезвычайно важной, востребованной задачей современности и требует всеобщего внимания и комплексного подхода.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка композиций для персонализированной антибактериальной терапии на основе вирулентных стафилококковых бактериофагов с контролируемой литической активностью».

Литература/References

1. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74 (3): 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
2. Singh S.B. Confronting the challenges of discovery of novel antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014; 24 (16) 3683–3689. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.06.053.
3. Fair R.J., Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect Med Chem.* 2014; 6 (6): 25–64. doi: 10.4137/PMC.S14459.
4. Spellberg B., Gilbert D.N. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (2): 71–75. doi: 10.1093/cid/ciu392.
5. Reder-Christ K., Bendas G. Biosensor applications in the field of antibiotic research a. review of recent developments. *Sensors.* 2011; 11 (10): 9450–9466. doi: 10.3390/s111009450.
6. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13 (1): 42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380.
7. Bush K., Courvalin P., Dantas G., Davies J., Eisenstein B., Huovinen P., Jacoby G.A., Kishony R., Kreiswirth B.N., Kutter E. et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9 (2): 894–896. doi: 10.1038/nrmicro2693.
8. Barriere S.L. Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 116 (2): 151–153. doi: 10.1517/14656566.2015.983077. Epub 2014 Dec 6.
9. Watkins R.R., Bonomo R.A. Overview: global and local impact of antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30 (2): 313–322. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.001.
10. Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р., Кадыева Э.Р., Шикалева А.А. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре. *Практическая медицина.* 2021; 19 (4): 79–83. [Kulagina L.Ju., Valiullina I.R., Kadyeva E.R., Shikaleva A.A. Features of antibiotic resistance according to microbiological monitoring data in a multidisciplinary hospital. *Practical Medicine.* 2021; 19 (4): 79–83. (in Russian)]

11. Cooper R.M., Tsimring L., Hasty J. Inter-species population dynamics enhance microbial horizontal gene transfer and spread of antibiotic resistance. *Elife*. 2017; 6. doi: 10.7554/eLife.25950.
12. Admassie M. Current Review on Molecular and Phenotypic Mechanism of Bacterial Resistance to Antibiotic. *Sci J Clin Med*. 2018; 7 (2): 13. doi: 10.11648/j.sjcm.20180702.11.
13. Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12 (10): 1221–1236. doi: 10.1586/14787210.2014.956092.
14. Ghai I., Ghai S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs. *Infect Drug Resist*. 2017; 10: 261–273. doi: 10.2147/idr.s144299.
15. Зубарева В.Д., Соколова О.В., Безбородова Н.А., Шкуратова И.А., Кривоногова А.С., Бытов М.В. Молекулярные механизмы и генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам у микроорганизмов (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2022; 57 (2): 237–256. doi: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2022.2.237rus>. [Zubareva V.D., Sokolova O.V., Bezborodova N.A., Shkuratova I.A., Krivonogova A.S., Bytov M.V. Molekulyarnye mekhanizmy i geneticheskie determinanty ustoychivosti k antibakterial'nyim preparatam u mikroorganizmov (obzor). *Sel'skokhozyaystvennaya Biologiya*. 2022; 57 (2): 237–256. doi: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2022.2.237rus>. (in Russian)]
16. Vergalli J., Bodrenko I.V., Masi M., Moynié L., Acosta-Gutiérrez S., Naismith J.H., Davin-Regli A., Ceccarelli M., van den Berg B., Winterhalter M., Pagès J.M. Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2020; (18) 3: 164–176. doi: 10.1038/s41579-019-0294-2.
17. Pandey A., Agnihotri V. Antimicrobials from medicinal plants: research initiatives, challenges, and the future prospects. *Biotechnology of Bioactive Compounds: Sources and Applications in Food and Pharmaceuticals*. John Wiley & Sons, Ltd. 2015; 123–150. <https://doi.org/10.1002/9781118733103.ch5>.
18. Wall B.A., Mateus A., Marshall L., Pfeiffer D.U., Lubroth J., Ormel H.J., Otto P., Patriarchi A. Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production. *FAO*. 2016; 68.
19. Bush N.G., Diez-Santos I., Abbott L.R., Maxwell A. Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. *Molecules*. 2020; 25 (23): 5662. doi: 10.3390/molecules25235662.
20. Mayer C., Takiff H. The molecular genetics of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Spectr*. 2014; 2 (4): MGM2-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0009-2013.
21. Hawkey P.M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *Brit Med J*. 1998; 317 (7159): 657–660. doi: 10.1136/bmj.317.7159.657.
22. Шкурат М.А., Покудина И.О., Батталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам. Живые и биокосные системы: электронный журнал. 2014; 10. <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>. [Shkurat M.A., Pokudina I.O., Battalov D.V. Rezistentnost' mikroorganizmov k atimikrobnym preparatam. Zhivye i biokosnye sistemy: elektronnyy zhurnal. 2014; 10. URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>. (in Russian)]
23. Schroeder M., Brooks B.D., Brooks A.E. The Complex relationship between virulence and antibiotic resistance. *Genes*. 2017; 8 (1): 23. doi: 10.3390/genes8010039.
24. Wilson D.N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12 (1): 35–48. doi: 10.1038/nrmicro3155.
25. Valderrama-Carmona P., Cuartas J.H., Castaño D.C., Corredor M. The role of *Pseudomonas aeruginosa* RNA methyltransferases in antibiotic resistance. In: *Pseudomonas Aeruginosa* — an armory within. D. Sriramulu (ed.). IntechOpen, London. 2019. doi: 10.5772/intechopen.85185.
26. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39 (3): 577–585.
27. Sultan I., Rahman S., Jan A.T., Siddiqui M.T., Mondal A.H., Haq Q. Antibiotics, resistome and resistance mechanisms: a bacterial perspective. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2066. doi: 10.3389/fmicb.2018.02066.
28. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. *Molecules*. 2020; 25 (6): 1340. doi: 10.3390/molecules25061340.
29. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S., Colomb-Cotinat M., Kretzschmar M.E., Devleeschauwer B., Cecchini M. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 56–66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
30. Tran T.T., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1354 (1): 32–53. doi: 10.1111/nyas.12948.
31. Tran T.T., Miller W.R., Shamoo Y., Arias C.A. Targeting cell membrane adaptation as a novel antimicrobial strategy. *Curr Opin Microbiol*. 2016; 33: 91–96. doi: 10.1016/j.mib.2016.07.002.
32. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (3): 969–976. doi: 10.1128/aac.01009-09.
33. Lorenz M.G., Wackernagel W. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol Rev*. 1994; 58 (3): 563–602. doi: 10.1128/mr.58.3.563-602.1994.
34. Shintani M. The behavior of mobile genetic elements (MGEs) in different environments. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2017; 81(5): 854–862. doi: 10.1080/09168451.2016.1270743.
35. Lermintiaux N.A., Cameron A.D.S. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol*. 2019; 65 (1): 34–44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
36. Guglielmetti E., Korhonen J.M., Heikkinen J., Morelli L., Von Wright A. Transfer of plasmid-mediated resistance to tetracycline in pathogenic bacteria from fish and aquaculture environments. *Fems Microbiol Lett*. 2009; 293 (1): 28–34. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01512.x
37. Земляно О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. Экологическая генетика. 2018; 16 (3): 4–17. doi: <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>. [Zemlyanko O.M., Rogoz T.M., Zhuravleva G.A. Mekhanizmy mnozhestvennoy ustoychivosti bakteriy k antibiotikam. *Ekologicheskaya Genetika*. 2018; 16 (3): 4–17. doi: <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17> (in Russian)]
38. Vrancianu C.O., Popa L.I., Bleotu C., Chifiriuc M.C. Targeting plasmids to limit acquisition and transmission of antimicrobial resistance. *Front Microbiol*. 2020; 11: 761. doi: 10.3389/fmicb.2020.00761.
39. Nolivos S., Cayron J., Dedieu A., Page A., Delolme F., Lesterlin C. Role of AcrAB-TolC multidrug efflux pump in drug-resistance acquisition by plasmid transfer. *Science*. 2019; 364 (6442): 778–782. doi: 10.1126/science.aav6390.
40. Babakhani S., Oloomi M. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *J Basic Microbiol*. 2018; 58 (11): 905–917. doi: 10.1002/jobm.201800204.
41. Bello-López J.M., Cabrero-Martínez O.A., Ibáñez-Cervantes G., Hernández-Cortez C., Pelcastre-Rodríguez L.I., Gonzalez-Avila L.U., Castro-Escarpulli G. Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *Aeromonas* spp. *Microorganisms*. 2019; 7 (9): 363. doi: 10.3390/microorganisms7090363.
42. Молчанова Е.В., Агеева Н.П. Изучение возможности конъюгационной передачи плазмиды Rts1-Tn9 от *Escherichia coli* штаммам *Burkholderia thailandensis* и *Burkholderia cepacia*. Вестник ВолгГМУ. 2013; 4: 55–57. [Molchanova E.B., Ageyeva N.P. Izucheniye vozmozhnosti kon'yugatsionnoy peredachi plazmidy Rts1-Tn9 ot *Escherichia coli* shtammam *Burkholderia thailandensis* i *Burkholderia Cepacia*. *Vestnik VolgGMU*. 2013; 10 (4): 55–57. (in Russian)].
43. Couchoud C., Bertrand X., Valot B., Hocquet D. Deciphering the role of insertion sequences in the evolution of bacterial epidemic pathogens with panISa software. *Microb Genom*. 2020; 6 (6): e000356. doi: 10.1099/mgen.0.000356.
44. Razavi M., Kristiansson E., Flach C.F., Larsson D.G.J. The association between insertion sequences and antibiotic resistance genes. *mSphere*. 2020; 5 (5): e00418–20. doi: 10.1128/mSphere.00418-20.
45. Che Y., Yang Y., Xu X., Břinda K., Polz M.F., Hanage W.P., Zhang T. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118 (6): e2008731118. doi: 10.1073/pnas.2008731118.
46. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гуницбург А.Л. Генетика. 2004; 40 (11): 1445–1456. [Il'ina T.S., Romanova YU.M., Gintsburg A.L. *Genetika*. 2004; 40 (11): 1445–1456. (in Russian)]
47. Rodney M.D. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8 (9): 881–890. doi: 10.3201/eid0809.020063.
48. Hartmann R., Singh P.K., Pearce P., Mok R., Song B., Diaz-Pascual F., Dunkel J., Drescher K. Emergence of three-dimensional order and structure in growing biofilms. *Nat Phys*. 2019; 15 (3): 251–256. doi: 10.1038/s41567-018-0356-9.
49. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2 (2): 114–122. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1008>.
50. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021; 39 (2): 14–24. doi: <https://doi.org/10.17116/molgen20213902114>. [Il'ina T.S., Romanova YU.M. Bakterial'nyye bioplenki: rol' v khronicheskikh infektsionnykh protsessakh i poisk sredstv bor'by s nimi. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2021; 39 (2): 14–24. doi: <https://doi.org/10.17116/molgen20213902114>. (in Russian)]

51. Hall C.W., Mah T-F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41 (3): 276–301. doi: 10.1093/femsre/fux010 15.
52. Jakobsen T.H., Tolker-Nielsen T., Givskov M. Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (9): 1970. doi: 10.3390/ijms18091970 16.
53. Flemming H.C., Neu T.R., Worniak D.J. The EPS matrix: the «house of biofilm cells». *J Bacteriol.* 2007; 189 (22): 7945–7947. doi: 10.1128/JB.00858-07. Epub 2007 Aug 3.
54. Fischer R.A., Gollan B., Helaine S. Persister bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (8): 453–464. doi: 10.1038/nrmicro.2017.42.
55. Defraigne V., Fauwaut M., Michiels J. Fighting bacterial persistence: current and emerging anti-persister strategies and therapeutics. *Drug Resist Updat.* 2018; 38: 12–26. doi: 10.1016/j.drug.2018.03.002 21.
56. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and the road to drug resistance. *Cell Host Microbe.* 2013; 13 (6): 632–642. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.009.
57. Fischer R.A., Gollan B., Helaine S. Persister bacterial infections and persister cells. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (8): 453–464. doi:10.1038/nrmicro.2017.4220.
58. Шемякин И.Г., Фирстова В.В., Фурсова Н.К., Абаев И.В., Филиппович С.Ю., Игнатов С.Г. и др. Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами. *Биохимия.* 2020; 85 (11): 1615–1632. [Shemyakin I.G., Firstova V.V., Fursova N.K., Abaev I.V., Filippovich S.Yu., Ignatov S.G. et al. New opportunities in the fight against pathogenic microorganisms. *Biokhimiya.* 2020; 85 (11): 1615–1632. (in Russian)]
59. Xue X.Y., Mao X.G., Zhou Y., Chen Z., Hu Y., Hou Z., Li M.K., Meng J.R., Luo X.X. Advances in the delivery of antisense oligonucleotides for combating bacterial infectious diseases. *Nanomedicine.* 2017; 14 (3): 745–758. doi: 10.1016/j.nano.2017.12.026.
60. Daly S.M., Sturge C.R., Marshall Batty K.R., Felder Scott C.F., Jain R., Geller B.L., Greenberg D.E. Antisense inhibitors retain activity in pulmonary models of Burkholderia infection. *ACS Infect Dis.* 2018; 4 (5): 806–814. doi: 10.1021/acinfedcis.7b00235.
61. Ma X., Zhu Q., Chen Y., Y Liu Y-G. CRISPR/Cas9 Platforms for Genome Editing in Plants: Developments and Applications. *Mol Plant.* 2016; 9 (7): 961–974. doi: 10.1016/j.molp.2016.04.009.
62. Wu Y., Battalipalli D., Hakeem M.J. et al. Engineered CRISPR-Cas systems for the detection and control of antibiotic-resistant infections. *J Nano-biotechnol.* 2021; 19 (1): 401. doi: 10.1186/s12951-021-01132-8.
63. Barrangou R., Fremaux C., Deveau H., Richards M., Boyaval P., Moineau S. et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science.* 2007; 315 (5819): 1709–1712.
64. Greene A.C. CRISPR-based antibacterials: transforming bacterial defense into offense. *Trends Biotechnol.* 2018; 36 (2): 127–130. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.10.021.
65. Bikard D., Euler C.W., Jiang W., Nussenzweig P.M., Goldberg G.W., Duportet X. et al. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nat Biotechnol.* 2014; 32 (11): 1146–1150. doi: 10.1038/nbt.3043. Epub 2014 Oct 5.
66. Kang Y.K., Kwon K., Ryu J.S., Lee H.N., Park C., Chung H.J. Nonviral genome editing based on a polymer-derivatized CRISPR nanocomplex for targeting bacterial pathogens and antibiotic resistance. *Bioconjug Chem.* 2017; 28 (4): 957–967. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00676.
67. Tagliaferri T.L., Guimarães N.R., Pereira M.P.M., Vilela L.F.F., Horz H.P., Dos Santos S.G. et al. Exploring the potential of CRISPR-Cas9 under challenging conditions: facing high-copy plasmids and counteracting beta-lactam resistance in clinical strains of enterobacteriaceae. *Front Microbiol.* 2020; 11: 578. doi: 10.3389/fmicb.2020.00578. eCollection 2020.
68. Hao M., He Y., Zhang H., Liao X.P., Liu Y.H., Sun J. et al. CRISPR-Cas9-mediated carbapenemase gene and plasmid curing in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (9): e00843–20. doi: 10.1128/AAC.00843-20.
69. Yosef I., Manor M., Kiro R., Qimron U. Temperate and lytic bacteriophages programmed to sensitize and kill antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112 (23): 7267–7272. doi: 10.1073/pnas.1500107112.
70. Vercoe R.B., Chang J.T., Dy R.L., Taylor C., Gristwood T., Clulow J.S. et al. Cytotoxic chromosomal targeting by CRISPR. Cas systems can reshape bacterial genomes and expel or remodel pathogenicity islands. *PLoS Genet.* 2013; 9 (4): e1003454. doi: 10.1371/journal.pgen.1003454
71. Citorik R.J., Mimee M., Lu T.K. Sequence-specific antimicrobials using efficiently delivered RNA-guided nucleases. *Nat Biotechnol.* 2014; 32 (11): 1141–1145. doi: 10.1038/nbt.3011.
72. Zhanel G.G., Lawrence C.K., Adam H., Schweizer F., Zelenitsky S. et al. Imipenem relebactam and meropenem vaborbactam: two novel carbapenem β -lactamase inhibitor combinations. *Drugs.* 2018; 78 (1): 65–98. doi: https://doi.org/10.1007/s40265-017-0851-9.
73. Mo Y., Lorenzo M., Farghaly S., Kaur K., Housman S. T. What's new in the treatment of multidrug resistant gram-negative infections? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019; 93 (2): 171–181. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.007.
74. Tran H.T., Solnier J., Pferschy-Wenzig E.M., Kunert O., Martin L. et al. Antimicrobial and efflux pump inhibitory activity of carvotacetones from *Sphaeranthus africanus* against mycobacteria. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (7): 390. doi: 10.3390/antibiotics9070390.
75. Negash K.H., Norris J.K.S., Hodgkinson J.T. Siderophore antibiotic conjugate design: new drugs for bad bugs? *Molecules* 24. 2019; 24 (18): 3314. doi: 10.3390/molecules24183314.
76. Tonziello G., Caraffa E., Pinchera B., Granata G., Petrosillo N. Present and future of siderophore based therapeutic and diagnostic approaches in infectious diseases. *Infect Dis Rep.* 2019; 11 (2): 8208. doi: 10.4081/idr.2019.8208.
77. Nguyen L.P., Pinto N.A., Vu T.N., Lee H., Cho Y.L., Byun J.H., D'Souza R., Yong D. In vitro activity of a novel siderophore cephalosporin, GT 1 and serine type β -lactamase inhibitor, GT 055, against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* and *Acinetobacter* spp. panel strains. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (5): 267. doi: 10.3390/antibiotics9050267.
78. Fontes L.E.S., Martimbiano A.L.C., Zanin C., Riera R.N. Acetylcysteine as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2 (2): CD012357. doi: 10.1002/14651858.CD012357.pub2.
79. Turnbull A.L., Surette M.G.L. Cysteine is required for induced antibiotic resistance in actively swarming *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbiology (Reading).* 2008; 154 (11): 3410–3419. doi: 10.1099/mic.0.2008/020347-0.
80. Huber A., Hajdu D., Bratschun-Khan D., Gáspári Z., Varbanov M., Philippot S. et al. New antimicrobial potential and structural properties of PAFB: a cationic, cysteine rich protein from *Penicillium chrysogenum* Q176. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1–16. doi: 10.1038/s41598-018-20002-2.
81. Schütz C., Empting M. Targeting the *Pseudomonas* quinolone signal quorum sensing system for the discovery of novel anti-infective pathoblockers. *Beilstein J Org Chem.* 2018; 14 (1): 2627–2645. doi: 10.3762/bjoc.14.241.
82. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E.C.W., Rehm B.H.A., Hancock R.E.W. Human host defense peptide LL 37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun* 2008; 76 (9): 4176–4182. doi: 10.1128/IAI.00318-08
83. Refruille F., de la Fuente-Núñez C., Mansour S., Hancock R.E.W. A broad spectrum antibiofilm peptide enhances antibiotic action against bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (9): 5363–5371. doi: 10.1128/AAC.03163-14.
84. Pletzer D., Coleman S.R., Hancock R.E. Antibiofilm peptides as a new weapon in antimicrobial warfare. *Curr Opin Microbiol.* 2016; 33: 35–40. doi: 10.1016/j.mib.2016.05.016.
85. Nelson D.C., Schmelcher M., Rodriguez Rubio L., Klumpp J., Pritchard D.G., Dong S., Donovan D.M. Endolysins as antimicrobials. *Adv Virus Res.* 2012; 83: 299–365. doi: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00007-4.
86. Nakamura T., Kitana J., Fujiki J., Takase M., Iyori K., Simoike K., Iwano H. Lytic activity of polyvalent staphylococcal bacteriophage PhiSA012 and its endolysin Lys PhiSA012 against antibiotic resistant staphylococcal clinical isolates from canine skin infection sites. *Front. Med.* 2020; 7: 234. doi: 10.3389/fmed.2020.00234.
87. Gerstmann H., Criel B., Briers Y. Synthetic biology of modular endolysins. *Biotechnol Adv.* 2018; 36 (3): 624–640. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.12.009.
88. Gorityala B.K., Guchhait G., Goswami S., Fernando D.M., Kumar A., Zhanel G.G., Schweizer F. Hybrid antibiotic overcomes resistance in *P. aeruginosa* by enhancing outer membrane penetration and reducing efflux. *J Med Chem.* 2016; 59 (18): 8441–8455. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00867.
89. Laselva O., Stone T.A., Bear C.E., Deber C.M. Anti-infectives restore OR-KAMBI® rescue of F508del CFTR function in human bronchial epithelial cells infected with clinical strains of *Paeruginosa*. *Biomolecules.* 2020; 10 (2): 334. doi: 10.3390/biom10020334.
90. Кузьмин В.Н. Антибиотикорезистентность как эпидемиологическая проблема инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях. *Медицинский оппонент.* 2020; 3 (11): 20–26. [Kuz'min V.N. Antibiotic resistance as an epidemiological problem of infectious and inflammatory diseases in modern conditions. *Medical Opponent.* 2020; 3 (11): 20–26. (in Russian)].
91. Bryers J.D. Medical Biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 2008; 100 (1): 1–18. doi: 10.1002/bit.21838.
92. Sukhorukova I.V., Sheveyko A.N., Manakhov A., Zhitnyak I.Y., Gloushankova N.A. et al. Synergistic and long lasting antibacterial effect of antibiotic

loaded TiCaPCON Ag films against pathogenic bacteria and fungi. *Mater Sci Eng*. 2018; 90: 289–299. doi: 10.1016/j.msec.2018.04.068.

93. Cloutier M., Mantovani D., Rosei F Antibacterial coatings: challenges, perspectives, and opportunities. *Trends Biotechnol*. 2015; 33 (11): 637–652. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.002.

Информация об авторах

Даудова Адилья Джигангировна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Демина Юлия Заурбековна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570.

Генатуллина Гузель Наилевна — к. б. н., заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-5417-4477

Абдрахманова Радмила Охасовна — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Баева Гузель Ренатовна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия.

Ясеньявская Анна Леонидовна — к. м. н., доцент, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Рубальский Олег Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276

94. Permyakova E. S., Polčák J., Slukin P V, Ignatov S. G., Gloushankova N. A., Zajíčková, L. Shtansky D. V., Manakhov A. Antibacterial biocompatible PCL nanofibers modified by COOH anhydride plasma polymers and gentamicin immobilization. *Materials & Design*. 2018; 153: 60–70. doi: 10.1016/j.matdes.2018.05.002.

About the authors

Adilya D. Daudova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0001-8607-2395

Yuliya Z. Demina — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0428-2570

Guzel N. Genatullina — Ph. D. in Biology, Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-5417-4477

Radmila O. Abdrakhmanova — Assistant of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0536-8149

Guzel R. Baeva — Junior researcher Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia

Anna L. Yasyenyavskaya — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2998-2864.

Oleg V. Rubalsky — D. Sc. in Medicine, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia. ORCID ID: 0000-0002-2904-9276