



Антибиотикорезистентность и пути ее решения

Основным отличием антибактериальных препаратов (АБП), или антибиотиков, от других веществ, оказывающих токсическое действие на бактериальную клетку, является высокая избирательность АБП. Они ингибируют метаболические процессы, уникальные для прокариотической клетки и отсутствующие у эукариотических клеток. Именно с этим связывают тот факт, что в концентрациях, подавляющих жизнедеятельность бактерий, АБП обычно не оказывают существенное влияние на организм. Действие большинства АБП заключается в нарушении проницаемости клеточной мембраны и угнетении синтеза веществ, составляющих базис клеточных мембран бактерии или определенного белка внутри микробной клетки, в том числе РНК.

Ценность АБП как лекарств ни у кого не вызывает сомнений. Но, казалось бы, зачем их создают в таком количестве, если достаточно нескольких, наиболее активных? Тому есть несколько серьезных причин. Главной из них является резистентность микроорганизмов. Известно, что она бывает естественной и приобретенной. Истинная (природная) устойчивость определяется отсутствием у микроорганизмов мишени

Появление феномена устойчивости возбудителей к лечебным препаратам привело к резкому снижению эффективности этиотропной терапии инфекционных болезней. Эту устойчивость — антибактериальную резистентность (АБР) — способны формировать практически все возбудители инфекционных болезней.

для проявления действия АБП. Так, микоплазмы устойчивы к β-лактамам антибиотикам по причине отсутствия пептидогликана, а резистентность к аминогликозидам у облигатных анаэробов обусловлена отсутствием системы электронного транспорта молекулы в клетку. Природная резистентность легко прогнозируема и в настоящее время поиск АБП при данной устойчивости не представляет труда.

Актуальной проблемой является **приобретенная резистентность**, характеризующаяся устойчивостью отдельных штаммов бактерий при концентрации антибиотиков, подавляющих основную часть микробной популяции. Появление и распространение данного явления — основной клинической проблемы — для конкретного возбудителя инфекционной болезни прогнозировать трудно.

Выделяют пять путей биохимических механизмов АБР:

1. *Модификация мишени действия АБП.* Структура данных мишеней подвержена изменчивости в результате мутаций в кодирующих их генах. Часть таких изменений может привести к снижению (или утрате) способности мишени связываться с АБП.

2. *Инактивация АБП.* Механизмы инактивации (ферментативного разрушения) существовали у бактерий задолго до начала использования некоторых веществ в качестве АБП. Впоследствии детерминанты резистентности распространились среди возбудителей инфекционных болезней.

3. *Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс).* Известно как минимум четыре больших семейства транспортных систем, обеспечивающих активное выведение экзогенных веществ из бактериальной клетки, в том числе и выведение АБП. «Базовая» активность этих систем во многом определяет уровень природной чувствительности бакте-

рий к АБП. При активации выведения отмечают формирование приобретенной резистентности.

4. *Нарушение проницаемости оболочки микробной клетки* в основном распространено среди грамотрицательных бактерий, обладающих внешней мембраной, и является наименее специфичным в отношении АБП разных групп. Транспорт гидрофильных АБП внутрь микробной клетки осуществляется через пориновые каналы. При нарушении структуры последних или утрате их эффективности транспорт АБП резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости одновременно к нескольким классам препаратов.

5. *Защита мишени* — наименее изученный механизм формирования АБР. Патогенные агенты способны синтезировать белки, предотвращающие связывание АБП с мишенью, причем указанные белки связываются не с АБП, а с мишенью действия и каким-то образом ее модифицируют. Ранее этот механизм был описан у тетрациклинов, а сравнительно недавно выявлен у хинолонов.

Определение резистентности бактерий к АБП в условиях отдельной ветеринарной клиники — процесс трудоемкий, дорогостоящий и не всегда успешный.