ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ – ВИКЛИК ЛЮДСТВУ**Ключові слова:** резистентність мікроорганізмів, лікарські засоби, антибактеріальна дія, мікроорганізмиN. O. VRYNCHANU (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),T. A. BUKHTIAROVA (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)*SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv***THE PROBLEM OF RESISTANCE OF MICROORGANISMS – CHALLENGE TO HUMANITY****Key words:** resistance of microorganisms, drugs, antibacterial action, microorganisms

Однією із вкрай важливих та актуальних проблем ХХІ століття є резистентність мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів (АМП). Резистентність мікроорганізмів – широкий термін, який охоплює стійкість до дії антибактеріальних, протівірусних та антифунгальних засобів, яка розвивається природним шляхом внаслідок їх нераціонального і часто неконтрольованого використання. Стійкість збудників інфекційних захворювань до дії АМП нівелює заходи щодо профілактики інфекційних хвороб, знижує ефективність протимікробної терапії, збільшує тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі та матеріальні витрати на їх лікування. Нині антибіотикорезистентність розцінюється у багатьох країнах світу не тільки як загроза їх національній безпеці, а й як загроза існуванню земної цивілізації як такої. Саме тому, розроблення стратегії стримування резистентності є на сьогодні надзавданням і потребує консолідації зусиль урядів, науковців, виробників АМП та ін. У 2015 р. ВООЗ затвердила «Глобальний план дій щодо стримування розповсюдження стійкості до антимікробних препаратів», а вже в 2019 р. Кабінет Міністрів України затвердив «Національний План дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів», який включає низку заходів, зокрема:

- забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів у сфері охорони здоров'я, ветеринарної медицини та харчової промисловості;
- приведення у відповідність до вимог ЄС лабораторної діагностики інфекційних захворювань та визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів;
- проведення наукових досліджень із проблем резистентності та впровадження новітніх технологій її подолання.

Вагомим внеском у стримування резистентності є результати полідисциплінарних наукових досліджень щодо з'ясування усіх можливих причин та механізмів виникнення та розповсюдження антимікробної стійкості, пошуку та розроблення на цій основі нових ефективних та безпечних лікарських засобів антимікробної дії.

Мета роботи – аналіз сучасних даних щодо причин та механізмів формування антимікробної резистентності.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували наукові пошукові системи та бази даних. У роботі використано контент-аналіз, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи дослідження.

© Н. О. Вринчану, Т. А. Бухтіарова, 2021

Результати дослідження та обговорення

Історичний нарис

Одним із величних досягнень ХХ століття стало відкриття та впровадження в медичну практику антибіотиків. Хоча антибіотичні речовини і використовували у «доантибіотичний» період протягом багатьох років, їх застосування було обмеженим і емпіричним, кількість ускладнень та летальність від хвороб, спричинених мікроорганізмами, залишалися значними [1]. Так, у роки Першої світової війни кількість ранових інфекцій та пов'язаних із ними ампутацій кінцівок сягала 70% [2].

Відкриття та впровадження у медичну практику антибіотиків забезпечило збереження мільйонів людських життів як під час Другої світової війни, так і у післявоєнний період, сприяло збільшенню тривалості життя людей (у 1920 р. середня тривалість життя становила 56,4 роки, нині – близько 80 років, залежно від країни) [3, 4].

Успіхи антибіотикотерапії (відкриття та впровадження пеніциліну) вселили не тільки надію, але й впевненість щодо можливості викорінення багатьох інфекційних захворювань і стали могутнім стимулом розроблення та впровадження у клінічну практику нових препаратів (цефалоспорини, аміноглікозиди, глікопептиди, хінолони, карбапенеми тощо) [2, 5]. Але сподівання не справдились через появу та поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Вперше стійкі до пеніциліну штами *Staphylococcus aureus* було виділено у 1940 р., ще до впровадження антибіотика у клінічну практику [1]. Як виявилось, резистентність була зумовлена синтезом пеніцилінази. Для інгібування цього ферменту у 1959 р. було розроблено та впроваджено метицилін, а вже у 1961 р. – виявлено стійкі до його дії штами золотистого стафілококу. Через рік від початку застосування метициліну та першого антибіотика класу макролідів еритроміцину резистентними до них виявились близько 70% штамів *S. aureus* [1, 2, 4, 6, 7]. Швидкий розвиток стійкості до дії тетрацикліну (впроваджено у 1950 р., резистентні штами – у 1959 р.) відмічено у *Shigella* [8]. Цікавим фактом є те, що вперше резистентний до пеніциліну та еритроміцину штам *Shigella flexneri* отримано у роки Першої світової війни від молодого солдата з дизентерією. Секвенування геному виявило у цього штаму гени стійкості до пеніцилінів та макролідів. Зазначене свідчить, що антибіотикорезистентність є механізмом природного захисту мікроорганізмів від негативного впливу факторів зовнішнього середовища, який існував у них задовго до впровадження у медичну практику антибіотиків [9].

Резистентність має економічні та соціальні наслідки. Стійкі до дії АМП штами мікроорганізмів знижують ефективність терапії, збільшують тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі та витрати на їх лікування, що завдає значних збитків економіці [1, 10]. Згідно з даними ВООЗ (WHO, 2018), резистентні мікроорганізми зумовили у 2017 р. гнійно-запальні процеси у 500 000 осіб, лише у США для лікування пацієнтів із хворобами, зумовленими пеніцилін- та метицилінрезистентними бактеріями щорічно витрачається близько 20 млрд. доларів бюджетних коштів [10, 11]. У Європейському Союзі ці витрати сягають понад 1,6 млрд. євро щорічно [10]. Економічні наслідки антибіотикорезистентності важко переоцінити, оскільки стійкість мікроорганізмів до препаратів першого ряду потребує застосування більш вартісної терапії (антибіотиків другого чи третього покоління), тривалішого перебування у стаціонарі тощо. Соціальними наслідками є, зокрема, зниження продуктивності праці через відсутність на роботі, що може становити близько 40% від загальної оціночної вартості. Так, у США додаткові витрати державного бюджету через втрату продуктивності праці становлять близько 35 млрд. доларів щорічно [11]. Згідно з прогнозами, антибіотикорезистентність може призвести до втрати 2–3,5% ВВП щорічно, що становитиме 3,4 трлн. доларів [1, 12]. Соціальна значущість антимікробної резистентності

визначається також розповсюдженням стійких штамів у позалікарняному середовищі, що призводить до збільшення матеріальних витрат на лікування амбулаторних пацієнтів.

Таким чином, стійкість мікроорганізмів до антимікробних препаратів є загрозою життю та здоров'ю людей, знижує ефективність програм охорони здоров'я, потребує значних матеріальних та трудових витрат.

Причини та механізми формування резистентності

Стимування розповсюдження резистентних до дії АМП штамів мікроорганізмів потребує вирішення низки задач: з'ясування усіх факторів, що сприяють формуванню стійкості у цілому та визначення механізмів реалізації протидії, зокрема і на генетичному рівні. Для розуміння цих процесів необхідно деталізувати природну роль антибіотиків. Згідно з однією із гіпотез, антибіотики - це біологічна зброя мікроорганізмів у конкурентній боротьбі за поживні речовини. Завдяки біотичній конкуренції еволюціонували фенотипи з різною здатністю до продукування антибіотиків та інгібіторів систем *Quorum sensing* (QS) тощо. Тобто, синтез мікроорганізмами антибіотиків є результатом інтерференційної конкуренції за екологічний та еволюційний розвиток [1, 13]. В основі іншої гіпотези – участь антибіотиків у сигнальних механізмах, про що свідчать дані впливу субінгібуючих концентрацій на експресію широкого спектра генів у різних видів бактерій та утворення нових фенотипів мікроорганізмів. Слід додати, що бактерії та гриби синтезують антибіотики у дуже низьких концентраціях [14, 15]. Синтезуючи антибіотичні речовини, мікроорганізми формують механізми захисту власної клітини. Детермінанти стійкості до антибіотиків, наявні у сучасних мікроорганізмів, було виявлено у зразках вічної мерзлоти, вік яких близько 30 000 років [4]. Фактори, що сприяють розповсюдженню стійких до дії АМП штамів бактерій, детально описано у літературі [4, 16]. Серед них, чи не на першому місці, нераціональне використання АМП (порушення схем лікування, дозового режиму), самолікування тощо.

Призначення препаратів без врахування принципів доказової медицини, без встановлення остаточного діагнозу та відсутності показань для застосування АМП відіграє важливу роль у формуванні антимікробної резистентності [17]. Згідно з [1, 3], вибір антимікробного препарату або тривалість терапії були необґрунтованими у 50% випадків, збудник інфекції було визначено лише у 7,6% із 17 445 пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією. Крім того, було виявлено, що у 30–60% випадків призначення антибіотиків у відділеннях інтенсивної терапії було нераціональним (непотрібним, неоптимальним тощо) [3, 18]. Саме внаслідок неправильного застосування, зокрема за дії субінгібуючих концентрацій АМП, у мікроорганізмів активуються наявні чи формуються нові механізми протидії. Цікаво, що О. Флемінг ще у 1945 р. наголошував, що нераціональне застосування антибіотиків може призвести до еволюції резистентності [1, 12, 19]. Але, впродовж 10 років після впровадження пеніциліну у медичну практику він відпускався без рецепта, що призвело до розповсюдження популяції штамів мікроорганізмів, стійких до його дії.

Поширеною практикою в країнах, що розвиваються, є самолікування. Пацієнти часто отримують АМП без рецепта (частка безрецептурного відпуску АМП за межами США та Європи становить 19–90%) та через нерегульовані ланцюги поставок [1, 16]. Негативну роль у цьому відіграє невнормована реалізація АМП через мережу Інтернет, реклама на телебаченні, радіо та у друкованих ЗМІ, а також порада друзів [17]. В аспекті формування антимікробної резистентності не можна обійти увагою застосування фальсифікованих лікарських засобів – ліків, які можуть містити недостатню кількість або взагалі не містять активної речовини [16, 20] (за даними ВООЗ їх частка сягає 10%, із них 50% – АМП [21]). Підроблені АМП, серед яких

антибактеріальні (триметоприм, сульфаметизол, цефалексин, азитроміцин, етамбутол, рифампін, піразинамід) та антифунгальні (флуконазол, кетоконазол, ністатин та гризеофульвін) засоби, виявлено і в Україні (11,3%) [21].

Окрім того, заслуговує на увагу, як одна з причин формування стійкості мікроорганізмів до АМП, порушення умов їх зберігання, що знижує якість та підвищує ризик деградації активних інгредієнтів, особливо в умовах тропічного клімату. Деградовані лікарські засоби містять значно меншу кількість діючої речовини, що знижує ефективність терапії та сприяє активації механізмів протидії [16].

Застосування АМП у субінгібуючих концентраціях сприяє горизонтальній передачі генів стійкості, асоційованих із рухомими елементами (транспозонами, інтегронами, плазмідами). Саме горизонтальна передача генів забезпечує набуття нових генів при обміні генетичним матеріалом між таксономічно та екологічно віддаленими мікроорганізмами і сприяє розповсюдженню резистентності у популяції [22, 23]. Субінгібуючі концентрації АМП підвищують базові показники мутацій, рекомбінацій та горизонтального перенесення генів серед мікробної популяції. Встановлено, що стимулювати горизонтальну передачу стійкості здатні триклозан та хлоргексидин за дії у субінгібуючих концентраціях 0,1 мг/л та 24,4 мкг/л відповідно [24], а тетрациклін та лінкозаміди – підвищувати швидкість кон'югаційного перенесення транспозону Tn916 у *Enterococcus faecalis* [23]. Доведено, що АМП у концентраціях, значно нижчих за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), зумовлюють стресові реакції в клітинах мікроорганізмів, зокрема, SOS-відповідь або активацію RpoS регулону. SOS-відповідь індукується одноланцюговою ДНК у клітині і є результатом пошкодження структури ДНК або блокування реплікації. Цей процес стимулюється ко-протеазною активністю білка RecA, асоційованого з одноланцюговою ДНК. Такі АМП як триметоприм та хінолони інгібують дію ферментів, що взаємодіють із ДНК, і блокують процес реплікації. Мутації у клітинах *Escherichia coli* зумовлюють також ампіцилін та канаміцин, стимулюючи утворення ROS-продуктів [22, 24–26].

Вагомий внесок у виникнення та розповсюдження резистентних штамів збудників належить застосуванню антимікробних препаратів у сільському господарстві (тваринництво, рослинництво), харчовій промисловості, побуті та інших сферах господарської діяльності. Згідно з [27], для потреб сільського господарства в усьому світі використовують від 63 000 до 240 000 т антибіотиків. Значну кількість АМП застосовують у рослинництві та тваринництві. Так, тільки у США у 2019 р. для оброблення цитрусових використано близько 292 т стрептоміцину, а кількість АМП, що використовують у тваринництві, за кількістю переважає лікарські засоби (152 мг/кг та 124 мг/кг маси тіла відповідно). До 2030 р. кількість використаних для потреб тваринництва антибіотиків зросте на 67% [28]. При споживанні їжі рослинного та тваринного походження АМП потрапляють в організм людини і впливають на мікробіоту кишечника, передаючи гени резистентності [4]. Передачу резистентних бактерій від сільськогосподарських тварин до людини було відмічено понад 35 років тому, коли високі показники стійкості до антибіотиків було виявлено у мікробіоті кишечника сільськогосподарських тварин [3]. У багатьох африканських країнах й на сьогодні у м'ясі та свіжих продуктах виявляють полірезистентні бактерії (такі штами виділено також від людей, що контактували з худобою). З організму тварин із фекаліями та сечею екскретується 30–90% антибіотиків, серед яких окситетрациклін, доксициклін, сульфадіазин, тетрациклін, флумеквін, лінкоміцин та тилозин. Понад третини досліджених зразків екскретованих продуктів містили більше одного антибіотика [28, 29]. Екскретовані АМП диспергуються через добрива, ґрунтові води та поверхневі стоки і здатні впливати на екологію навколишнього середовища, збільшуючи частку резистентних штамів. Так, зокрема, рівень тетрацикліну, ципрофлоксацину

у мулі стічних вод становить 8 326 мкг/кг/с.м., 426 мкг/кг/с.м. відповідно, сульфадиметоксину – близько 20 мкг/кг/с.м. У ґрунті ципрофлоксацин виявляється у кількості 5 600 мкг/кг, хлортетрациклін – 12 900 мкг/кг, сульфаметазин – 200–25 000 мкг/кг, монензин – 0,0004 мкг/мл, а у твердих речовинах ґрунту (біологічного походження) вміст азитроміцину становить 14–6 500 мкг/кг/с.м., сульфаніламідів – 650 мкг/кг/с.м., окситетрацикліну – 743–8 700 мкг/кг/с.м. [30]. Враховуючи концентрацію АМП та тривалість впливу на мікробіоту ґрунтів та водойм (період напіврозпаду азитроміцину – 408–990 днів, хлортетрацикліну та триметоприму – близько 30 днів, доксицикліну – 533–578 днів, офлоксацину – 990–1 386 днів), їх залишки створюють серйозний тиск на геном мікроорганізмів [30]. Дослідженням чутливості мікроорганізмів із різних зразків ґрунту (міська, сільська місцевість, ліси) виявлено високу резистентність до багатьох АМП (від 6–8 до 21 препарату) [31]. Якщо врахувати, що ДНК бактерій можуть абсорбуватись на частинках ґрунту і є захищеною від ферментативної деградації, то абсорбовані гени антимікробної резистентності можуть тривалий час зберігатись, а при контакті з клітинами відповідного мікроорганізму – експресуватись. Скринінг ДНК із ґрунту щодо генів стійкості до антибіотиків показав наявність різноманітних детермінант резистентності (до β -лактамів, аміноглікозидів, тетрацикліну, еритроміцину та рифампіцину) [32]. Встановлено, що вміст ципрофлоксацину у гної, який використовують для підтримання родючості ґрунтів, сягає 45 000 мкг/кг, хлортетрацикліну – 764 000 мкг/мл, окситетрацикліну – 354 000 мкг/мл, флероксацину – 99 000 мкг/кг.

Не виключений і зворотній зв'язок – передача генетичної інформації стійкості до АМП від клінічних ізолятів, що потрапляють у ґрунт та стічні води, до природних мікробних спільнот.

Не можна не відмітити внесок АМП, що застосовують для захисту рослин, у формування резистентних до їх дії штамів мікроорганізмів, серед яких бензімідазоли, феніламіди, дикарбоксиміди, анілінопіримідини тощо. Найпоширенішим класом системних фунгіцидів є імідазоли та триазоли [33]. З метою захисту рослин азолвмісними препаратами обробляють близько 50% загальної площі, відведеної під зернові посіви та виноградники (із розрахунку близько 10 мг/м² площі, 100 г/га). Ці речовини виявлено в овочах та фруктах (виноград, суниці, морква, яблука) навіть через 2 місяці зберігання, причина – стабільність молекули (наприклад, період напіврозпаду первинного метаболіту азолів триадименолу – понад один рік [33]). Якщо врахувати, що МІК азолвмісних фунгіцидів (імазалілу, бромукназолу та ін.) відповідає такій лікарських засобів (0,075–8,0 мг/л), то внесок залишків препаратів у мутаційні процеси може бути значним [34]. Триазолові фунгіциди та антифунгальні лікарські засоби порушують синтез ергостеролу у клітині грибів. Ще один із механізмів резистентності до їх дії – активація ефлюксних pomp.

Серед інших речовин з антибактеріальною активністю привертає увагу триклозан, який застосовується як засіб захисту рослин від хвороб, входить до складу багатьох засобів особистої гігієни (мило, шампуні, дезодоранти, зубні пасти) та побутової хімії. Щорічно для різних потреб використовується понад 1 500 кг триклозану [35]. Важливо, що ця речовина накопичується в рослинах при їх обробленні шляхом абсорбції з ґрунту та з води, що використовується для поливу. У ґрунті через 2 роки після оброблення рослин триклозанвмісними препаратами виявляють до 1,02 мкг/кг триклозану. Наприклад, за умови вирощування редьки у ґрунті, що містив 34,2 мкмоль/кг триклозану, вміст цієї речовини у рослині становив 31,8 мкмоль/кг с.м. При потрапленні в організм людини триклозан, як ліпофільна сполука, накопичується у жировій тканині. Концентрація триклозану у плазмі крові та сечі може становити 2,7–48,0 мкг/л [36], що є небезпечним для людини (коефіцієнт безпеки $\geq 0,01$) [35]). Сукупність даних щодо

токсикологічних властивостей триклозану стала підставою для його внесення до бази ЄС як речовини з негативним впливом на ендокринну систему [37]. Взаємодіючи з бактеріальним транспортним білком еноіл-ацилпедуктазою (FabI), ця речовина порушує біосинтез жирних кислот мікроорганізмами, зумовлює зміни у геномі. Сублетальні для мікроорганізмів концентрації триклозану (МІК 0,1–30 мкг/мл) можуть спричинювати мутації гена *fabI* у *E. coli* та сприяти формуванню резистентності до цієї речовини [36]. Виявлено, що резистентні до дії триклозану штами були також стійкими до хінолонів [36]. Встановлений зв'язок є надзвичайно важливим, оскільки триклозан розповсюджено у побуті сполука, тривале застосування (понад 20 років) та стабільність молекули сприяють накопиченню цієї речовини у різних середовищах, включаючи приміщення. Так, значний вміст триклозану було виявлено у зразках пилу, отриманого із фітнес-клубів, баз відпочинку, студій для танців, йоги та бойових мистецтв (658 ± 72 нг/г). Окрім триклозану, у зразках пилу виявлено також інші небезпечні АМП, такі як триклокарбан та бутілпарабен із вмістом 300 ± 28 нг/г та 258 ± 127 нг/г відповідно. Слід зауважити, що виділені зі зразків пилу мікроорганізми були стійкими до дії багатьох АМП. Все вище зазначене свідчить про наявність складних взаємозв'язків між АМП, мікробіомом приміщень та чутливістю мікроорганізмів до антимікробних препаратів, а також про недопустимість/обмеження застосування антимікробних речовин у засобах особистої гігієни та побуті. У 2016 р. FDA заборонило використовувати триклозан (рідке мило) та триклокарбан (тверде мило) у засобах гігієни, оскільки вони виявляють негативний вплив на імунітет та сприяють формуванню та розповсюдженню резистентних до дії протимікробних засобів штамів мікроорганізмів [37]. В Україні ж ці речовини містяться у десятках засобів, що використовують як засоби особистої гігієни та у побуті. Антибактеріальні речовини, що входять до складу побутових засобів, накопичуються у природних середовищах (грунт, водойми, рослинний покрив та ін.) і формують резистентність не тільки до цих речовин, але й до антибіотиків. Підтвердженням цьому є дані щодо впливу біоцидів (бензалконію хлорид, хлоргексидину диглюконат, триклозан) на чутливість грамнегативних бактерій до дії антибіотиків різних груп та можливість формування перехресної резистентності. Показано, що стійкі до бензалконію хлориду штами *E. coli* були резистентними до дії ампіциліну, цефтазидиму, тетрацикліну, ципрофлоксацину тощо [38]. Набуття кишковою паличкою стійкості до дії АМП забезпечується горизонтальною передачею детермінант стійкості. Завдяки детермінованому плазмідною перенесенню генів більшість нозокоміальних штамів *MRSA* (61,7%), стійких до хлоргексидину, містять *qacA/B* (ген стійкості до хлоргексидину) [39]. Набуття штамми *MRSA* резистентності до хлоргексидину може бути зумовлене розміщенням *qacA/B* на плазмідах pSK1 (*qacA*) та pSK23 (останні забезпечують стійкість до β -лактамаз) та горизонтальною передачею детермінант стійкості. Нині горизонтальна передача визнана основним джерелом генетичних змін, оскільки об'єднує усі гени мікробної біосфери у єдиний організм з пан-геномом, в межах якого мікроорганізми здатні швидко обмінюватись генами резистентності [4]. Прикладом є *A. baumannii*, ґрунтовий мікроорганізм, який із 1963 року є одним зі збудників нозокоміальних інфекцій, характеризується полірезистентністю до АМП. В клінічному ізоляті *A. baumannii* виявлено мобільний елемент бактеріального геному – «острівок патогенності» з 45 генами резистентності, які отримані від декількох видів бактерій в результаті однієї горизонтальної передачі. Кодує резистентність «резистома» – загальний пул генів стійкості до антибіотиків патогенних та сапрофітних мікроорганізмів [4, 9, 40].

Резистентні мікроорганізми легко розповсюджуються завдяки відкриттю кордонів між країнами та збільшенню кількості людей, які подорожують у різні частини світу. З їжею та водою в організм людини потрапляють представники резистотипів, притаманні певному регіону, внаслідок чого може значно змінюватись склад власної

мікробіоти та чутливість до АМП. Прикладом є зміна чутливості мікробіому кишечника шведських студентів, які навчались в Індії та Центральній Африці. Не дивлячись на те, що люди не застосовували антибіотики впродовж періоду їх перебування поза межами своєї країни, після повернення у Швецію у мікроорганізмах фекалій виявлено збільшення (порівняно з рівнем до поїздки) генів резистентності до сульфаніламідів та бета-лактамінів у 2,6 раза, до триметоприму – у 7,7 раза [41].

Таким чином, накопичення у навколишньому середовищі антибіотиків у субінгібуючих концентраціях внаслідок синтезу мікроорганізмами, виведення АМП або їх активних метаболітів з організму тварин та людей, накопичення через викид із побутовими відходами залишків АМП після закінчення курсу лікування, нераціональне використання у сільському господарстві, застосування лікарських засобів із порушенням доз та схем терапії сприяють формуванню резистентності та негативно впливають на здоров'я людини. Стійкість збудників хвороб до дії АМП є кульмінацією еволюційного процесу, який розпочався мільярди років тому у сапрофітів. Ці організми еволюціонували протягом тисячоліть, розробили безліч механізмів протидії. Нині виявлені штами, резистентні до усіх АМП, наявні повідомлення про ізоляти, резистентні до карбапенемів та колістину – антибіотиків останнього ряду щодо грамнегативних бактерій, що свідчить про надзвичайну загрозу для громадського здоров'я.

Роль біоплівки у формуванні резистентності

Істотними чинниками патогенності і етіопатогенетичними факторами хронічних бактеріальних інфекцій у людини є мікробні біоплівки – прикріплені до поверхні та оточені біополімерним матриксом мікробні угруповання, здатні формуватися на біотичних та абіотичних поверхнях. Клітини мікроорганізмів у складі біоплівки характеризуються не тільки високим рівнем патогенності, а й стійкістю до ефекторів імунної системи, дії АМП та несприятливих факторів навколишнього середовища. Антибіотики у субінгібуючих концентраціях індують фізіологічні зміни у мікроорганізмах та здатні стимулювати формування біоплівки. Встановлено, що субінгібуючі концентрації тобраміцину, фторхінолонів, азитроміцину, тетрацикліну стимулюють формування біоплівки *P. aeruginosa*. Ампіцилін, оксацилін, цефтриаксон та фосфоміцин стимулюють формування біоплівки *E. faecalis* на катетерах (максимально при 0,25–0,5 МІК) [42]. За дії субінгібуючих концентрацій норфлоксацину та стрептоміцину змінюється заряд бактеріальної клітини, гідрофобність та посилюється взаємодія «клітина–поверхня».

Переліченими факторами не обмежуються всі причини виникнення мікробної резистентності. На наш погляд, вона може бути також зумовлена застосуванням в клінічній практиці інших лікарських засобів, які за своєю дією та призначенням не належать до групи антимікробних, але здатні чинити інгібуючий вплив на мікроорганізми.

Антимікробна дія неантимікробних препаратів

У роботі Lagadinou M., Onisor M. O. et al. [43] показано, що «неантимікробні» препарати («неАМП») виявляють інгібуючу активність на бактерії та гриби. Антимікробна дія виявлена, зокрема, у низки нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [44–48], анестетиків [43, 49], антигістамінних препаратів [48, 50], фенотиазінів [43, 51], антидепресантів [48, 52, 53], антиагрегантів [54], статинів [48, 55, 56], антиаритмічних препаратів [57]. Варто зазначити, що лікарські засоби, зокрема НПЗЗ, діють на мікроорганізми як у субінгібуючих, так і у терапевтичних концентраціях [47].

Одними з найвживаніших лікарських засобів нині є нестероїдні протизапальні засоби (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, ібупрофен та ін.). Окрім протизапальної дії вони виявляють знеболювальні, жарознижувальні властивості та антимікробну активність [46, 47].

Антибактеріальна та антифунгальна дія зареєстрована у саліцилатів. Зокрема, ацетилсаліцилова кислота (АСК) у терапевтичних концентраціях, що досягаються за основним призначенням, пригнічує ріст *Campylobacter pylori*, *Helicobacter pylori* та *Klebsiella pneumoniae*, *Epidermophyton*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., інгібує реплікацію вірусу гепатиту С, флавівірусу та вірусу грипу. Один із механізмів протівірусного ефекту – пригнічення транскрипційного фактора (NF- κ B) [46]. При сумісному застосуванні АСК з антибіотиками реєструється синергічна дія щодо MRSA [58]. При сумісному застосуванні АСК та *b*-лактамних антибіотиків спостерігається зниження чутливості *Serratia marcescens* до їх дії внаслідок синтезу бета-лактамаз [46]. За сумісного впливу АСК та флуконазолу на *Candida albicans* реєструється зниження чутливості грибів до дії антимікотика, а за сумісної дії АСК та ципрофлоксацину – зниження чутливості *S. aureus* до фторхінолону [59]. Фенотипічна резистентність до антибіотиків за впливу АСК зумовлена індукцією генів *marA* та *acrB* [47]. Ацетилсаліцилова кислота та її метаболіти підвищують стійкість *E. coli* до хінолонів (налідиксова кислота, норфлоксацин), тетрацикліну, хлорамфеніколу та ампіциліну [60]. Індукована саліцилатом антибіотикорезистентність *E. coli* зумовлена посиленою транскрипцією оперона *marRAB*, що кодує регулятор MarA [61]. Активація синтезу білка MarA супроводжується збільшенням транскрипції оперона *acrAB* та надмірною експресією ефлюксної системи AcrAB-TolC. MarA зменшує утворення порину OmpF. Окрім того, саліцилати впливають на функцію MDR ефлюксних pomp *E. coli*, EmrAB та EmrKY. Експресія *marRAB*, індукована саліцилатами, залежить від концентрації препаратів. Так, за терапевтично досяжних дозах (0,01–0,1) мМ індукцію *mar* промотора не відмічено, збільшення концентрації до 0,5 мМ супроводжується експресією *marRAB*. Концентрація саліцилату 2 мМ досягається при застосуванні АСК у пацієнтів із хронічними запальними процесами, зокрема ревматоїдним артритом. Ці дані свідчать, що за умови сумісного застосування АМП та препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту, необхідно здійснювати контроль специфічної дії АМП, оскільки гіперактивність ефлюксних pomp може нівелювати ефективність антимікробної терапії [60].

Антибактеріальну активність виявляє також натрію саліцилат, спектр дії якого включає аеробні (грампозитивні та грамнегативні) та анаеробні бактерії (МІК щодо *A. baumannii* становить 3,20 мг/мл, *C. pylori* – 0,13 мг/мл, *H. pylori* – 0,07–0,1 мг/мл, *Klebsiella* spp. – 0,05–3,20 мг/мл; *Staphylococcus epidermidis* – 0,69 мг/мл). Препарат виявляє антифунгальну активність щодо *Epidermophyton floccosum* та *Microsporium* spp. (МІК 0,14 мг/мл), *Penicillium expansum* (МІК 0,35 мг/мл), *Trichophyton* spp. (МІК 0,12 мг/мл) [46]. Натрію саліцилат здатен зумовити фенотипічну стійкість бактерій щодо широкого спектра антибіотиків, дезінфікуючих засобів, барвників тощо. Такий ефект пов'язаний з репресором MarR, дерепресією оперона *marRAB* та індукцією MarA, члена фактора транскрипції сімейства AraC, що призводить до модуляції білків зовнішньої мембрани (зниження OmpF) і збільшення активності ефлюксної помпи AcrAB-TolC (екскретує антибіотики із клітини) [47, 62].

Антимікробну дію виявляють ібупрофен та диклофенак натрію. Ібупрофен у низьких концентраціях (0,002 мг/мл) порушує адгезію *E. coli* до уроепітеліальних клітин, інгібуючи утворення фімбрі та змінюючи гідрофобність поверхні бактеріальної клітини. У терапевтичних концентраціях ібупрофен також стимулює ріст та розмноження *Candida* spp. [46] та плівкоутворення шляхом індукції секреції аспартилпротеаз. Спектр дії диклофенаку натрію включає *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* [43, 60]. Антимікробні ефекти НПЗЗ реалізуються впливом на експресію багатьох генів (у *E. coli* – більше 144 генів; у *Pseudomonas aeruginosa* – більше 331 гена). За їх дії у *P. aeruginosa* зменшується синтез гемолізіну, еластази, протеази,

піоціаніну, у *S. aureus* та *S. epidermidis* – гемолізіну та тейхоєвих кислот. Нестероїдні протизапальні засоби порушують синтез ДНК *E. coli*, інгібуючи ДНК-полімеразу [43].

Антимікробні ефекти чинять антидепресанти, зокрема, есциталопрам, сертралін, кломіпрамін, пароксетин, амітриптилін, які виявляють виразну антибактеріальну та антифунгальну активність [43, 48, 63]. При визначенні антимікробної дії антидепресантів було встановлено, що МІК сертраліну щодо *S. aureus* коливається в межах 4–32 мкг/мл, *S. epidermidis* – 4–16 мкг/мл, *E. faecalis* – 2–16 мкг/мл, *Clostridium difficile* – 32–128 мкг/мл, *E. coli* – 8,6–100 мкг/мл, *P. aeruginosa* – 60 мкг/мл. МІК флуоксетину щодо *S. aureus* – 4–12,5 мкг/мл, *E. coli* – 17,3–277 мкг/мл, *Mycobacterium tuberculosis* – 8 мкг/мл. МІК есциталопраму щодо *Bacillus subtilis* становить 256 мкг/мл, *A. baumannii* – 128 мкг/мл. До дії цих ЛЗ чутливі й гриби. МІК сертраліну щодо *Aspergillus* spp. становить 7–128 мкг/мл, *Candida* spp. – 25–128 мкг/мл. Флуоксетин пригнічує ріст *Aspergillus* spp. у межах концентрацій 59–2 500 мкг/мл, *Candida* spp. – 78–156 мкг/мл [64]. Механізм дії зумовлений інгібіцією ефлюксних pomp, порушенням реплікації плазмідної ДНК, впливом на ДНК-гіразу. Дані щодо МІК препаратів свідчать, що інгібуюча дія антидепресантів відносно певних мікроорганізмів порівняна з деякими антибактеріальними та антифунгальними препаратами. Зважаючи на велику різницю у МІК між видами та штамами мікроорганізмів, а також зміни концентрацій препаратів у кишечнику, можна припустити, що антидепресанти у низьких концентраціях можуть стимулювати ріст мікробів, у високих – їх пригнічувати. Встановлено, що тривале застосування антидепресантів (у США протягом 10 років), як і антибіотиків, призводить до дисбактеріозу – зміни складу мікробіоти [53, 65]. Вплив антидепресантів на мікробіом доведено результатами дослідження на мишах BALB/c, які отримували флуоксетин, есциталопрам, венлафаксин, дулоксетин або дезіпрамін. У тварин виявлено зменшення *Prevotella*, *Oscillospira*, *Ruminococcus* [53, 64, 65] та збільшення вмісту клостридій (*C. difficile*), які спричиняють антибіотикоасоційовані діареї. Якщо врахувати тривалість впливу цих препаратів на мікробіом кишечника (близько 4 год) та час подвоєння мікроорганізмів (2–3 год), можна висловити припущення щодо ймовірних змін чутливості мікробіоти до АМП і формування резистентності мікроорганізмів до них за тривалого застосування антидепресантів [64]. Окрім цього, цікавим є факт, що змінений склад мікробіоти та утворювані продукти метаболізму мікроорганізмів негативно впливають на мозок хазяїна внаслідок утворення нейроактивних метаболітів, зокрема катехоламіну або коротколанцюгових жирних кислот. Зазначене дало змогу висловити припущення, що ефективність лікування антидепресантами регулюється мікробіотою людини [64, 65]. Вплив на мікроорганізми виявляють фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин, прометазин) [43]: МІК щодо *Shigella* spp. становить 20–30 мкг/мл, *E. coli* та *Salmonella* spp. – 100 мкг/мл, *A. baumani* та *K. pneumoniae* – 64–128 мкг/мл. При цьому, концентрації, необхідні для пригнічення мікроорганізмів, значно перевищують досяжний рівень цих препаратів у плазмі (0,5 мкг/мл), тобто вони не можуть бути використані як антимікробні, але застосовують на детальне дослідження з метою їх застосування у складі комбінованої терапії (враховуючи, що похідні фенотиазину є блокаторами ефлюксних pomp, вони можуть підвищувати чутливість мікроорганізмів до дії АМП [43]). Антимікробна дія щодо грампозитивних бактерій виявлена у антиагреганта – тикагрелору [54]. Бактерицидна активність тикагрелору щодо *MSSA*, *MRSA* та *VRE* реєструється при концентрації 20 мкг/мл, щодо *E. faecalis* і *Streptococcus agalactiae* – при 40 мкг/мл. Зазначені концентрації значно перевищують терапевтичні у разі застосування за основним призначенням ($C_{\max}$ = 1,2 мкг/мл за дози 180 мг та 0,775 мкг/мл – за дози 90 мг, 2 рази на добу). Інгібуючий вплив на мікроорганізми здійснюють анестетики (загальні та місцеві) та опіоїди. Спектр їх протимікробної дії включає *E. coli*, *P. aeruginosa*,

S. aureus, *Streptococcus pyogenes*, *MRSA* та ін. Анестетики діють на мікроорганізми, порушуючи синтез компонентів клітинної стінки, змінюючи проникність цитоплазматичної мембрани, чинять інгібуючий вплив на синтез ДНК тощо [43, 49, 66]. Дані щодо механізмів реалізації антибактеріальної дії опіодів відсутні [43].

Протимікробні властивості виявлено також у широко використовуваних ліпідознижувальних засобів класу статинів, зокрема у симвастатину, аторвастатину та розувастатину. Спектр їх дії включає *MSSA*, *MRSA*, *VSE*, *A. baumannii*, *S. epidermidis*, *Enterobacter aerogenes* та ін. МІК симвастатину щодо *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* – 15 мкг/мл (36 мкмоль/л), що значно перевищує терапевтичні концентрації (1–15 нмоль/л). Механізм протимікробної дії пов'язують з інгібуванням НМГ-СоА редуктази, яка приймає участь у біосинтезі ізопренів. Структурно-функціональні зміни у клітинах мікроорганізмів нині детально не вивчено [55, 56]. Хоча МІК багатьох «неАМП» вищі за досяжні у плазмі крові, вони можуть бути стресорними факторами і спричинювати відповідні реакції мікроорганізмів для захисту популяції, зокрема формування особливої форми організації мікроорганізмів – біоплівки. Зокрема, плівкоутворення спостерігається за дії анестетиків [66]. Ізофлуран та севофлуран змінюють поведінку бактерій, пригнічують *swimming*-міграцію *E. coli* та *P. aeruginosa*. У субінгібуючій концентрації ізофлуран стимулює плівкоутворення *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, севофлуран – *S. aureus* та *E. faecalis*, а саме біоплівкоутворюючі штами *S. aureus* і *E. faecalis* спричиняють остеомієліт та ендокардит.

Важливо відзначити, що наявність антимікробної дії у «неАМП» – практично не досліджена медична проблема, оскільки режим та тривалість застосування неантимікробних препаратів можуть не відповідати таким антимікробним засобам. Їх інгібуючий ефект може бути недостатнім для ефективного пригнічення бактерій та грибів, не виключено наявність схожих або однакових з антимікробними хіміотерапевтичними засобами фармакофорних груп або мішеней дії на патогени. Тривалий вплив на мікроорганізми може сприяти формуванню резистентності ятрогенного характеру, як відповідь на їх дію. Для підтвердження/спростування цієї гіпотези потрібно здійснити поглиблені дослідження зі встановлення антимікробної дії препаратів кожної фармакотерапевтичної групи та їх внеску в антимікробну резистентність. У разі підтвердження антимікробна дія має розглядатись як «побічний ефект», враховуватись при їх застосуванні, оцінюватись при розробленні нових ліків на предмет співвідношення «користь/ризик» і стати підставою відмови від подальших досліджень та впровадження в медичну практику.

Таким чином, для подальшого успішного застосування антимікробних препаратів необхідно пізнати та глибоко зрозуміти еволюційні та екологічні процеси, які сприяють виникненню та розповсюдженню генів стійкості; встановити усі можливі причини, що призводять до активації механізмів захисту або сприяють формуванню нових механізмів протидії. Успіх залежить від переосмислення відношення до мікроорганізмів, змін стратегії – від знищення до мирного співіснування. Тільки за таких умов людство матиме майбутнє.

Висновки

1. Стійкість мікроорганізмів до АМП та її наслідки створюють надзвичайну загрозу для людства. Для стримання антибіотикорезистентності необхідно з'ясувати усі причини, що сприяють її виникненню.

2. Формуванню резистентності сприяє накопичення у навколишньому середовищі субінгібуючих концентрацій антибіотиків і неантимікробних препаратів та їх вплив на планктонні та біоплівкові мікроорганізми.

3. Наявність антимікробної дії у неантимікробних препаратів не може розглядатись як позитивний ефект, оскільки не виключена «промікробна активність» – стимуляція росту та розмноження бактерій, грибів та інших мікроорганізмів.

4. Виражена антимікробна активність у препаратів різних фармакологічних груп сприяє активації механізмів протидії і є підставою для вирішення питання щодо доцільності їх подальшого використання у клінічній практиці.

5. Під час доклінічного вивчення нових лікарських засобів неантимікробної дії необхідно визначати їх антимікробну активність та здатність сприяти формуванню резистентних до дії АМП штамів збудників для вирішення питання щодо доцільності їх впровадження у клінічну практику.

Список використаної літератури

1. Taneja N., Sethi S., Kumar Tahlan A., Kumar Y. Introductory Chapter: Stepping into the Post–Antibiotic Era – Challenges and Solutions. Antimicrobial Resistance – A Global Threat. – 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84486>
2. Li B., Webster T. J. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant–associated orthopedic infections // J. Orthop. Res. – 2018. – V. 36, N 1. – P. 22–32. <https://doi.org/10.1002/jor.23656>
3. Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P T. – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283.
4. Landecker H. Antibiotic Resistance and the Biology of History // Body Soc. – 2016. – V. 22, N 4. – P. 19–52. <https://doi.org/10.1177/1357034X14561341>
5. Bernardo Ribeiro da Cunha, Luis P. Fonseca, Cecilia R. C. Calado. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? // Antibiotics. – 2019. – V. 8, N 2. – P. 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
6. Davies J. Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2010. – V. 74, N 3. – P. 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016–10>
7. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – V. 31, N 4. – P. e00020–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020–18>
8. Christaki E., Marcou M., Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence // J. Molecular Evolution. – 2020. – V. 88, N 1. – P. 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
9. Perry J., Wagelchner N., Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – V. 1, N 6. – pii: a025197. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025197>
10. Fair R. J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century // Perspect Medicin Chem. – 2014. – V. 6. – P. 25–64. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>
11. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon // Pathog. Glob. Health. – 2015. – V. 109, N 7. – P. 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.00000000030>
12. Podolsky S. H. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018) // Palgrave Communications. – 2018. – V. 4. – P. 124. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-x>
13. Bauer M. A., Kainz K., Didac Carmona-Gutierrez D., Madeo F. Microbial wars: Competition in ecological niches and within the microbiome // Microbial. Cell. – 2018. – V. 5, N 5. – P. 215–219. <https://doi.org/10.15698/mic2018.05.628>
14. Vasilchenko A. S., Rogozhin E. A. Sub-Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptides // Front. Microbiol. – 2019. – V. 10. – P. 1160. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01160>
15. Grenni P., Ancona V., Caracciolo A. B. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review // Microchemical J. – 2018. – V. 136. – H. 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>
16. Ayukeybong J. A., Ntemgwa M., Atabe A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies // Antimicrobial Resist. Infect. Control. – 2017. – V. 6, N 47 – P. 1–8.
17. Rather I. A., Kim B.-C., Bajpai V. K., Park Y.-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention // Saudi. J. Biol. Sci. – 2017. – V. 24, N 4. – P. 808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
18. Haque M. Antimicrobial use, prescribing, and resistance in selected ten selected developing countries: a brief overview // Asian. J. Pharm. Clin. Res. – 2017. – V. 10, N 8. – P. 37–45
19. Aslam B., Wang W., Arshad M. I. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // Infect. Drug Resist. – 2018. – V. 11. – P. 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
20. O'Hagan A., Garlington A. Counterfeit drugs and the online pharmaceutical trade, a threat to public safety // Forensic Res. Criminol. Int. J. – 2018. – V. 6, N 3. – P. 151–158. <https://doi.org/10.15406/frcij.2018.06.00200>
21. Kelesidis T., Falagas M. E. Substandard Counterfeit Antimicrobial Drugs // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – V. 28, N 2. – P. 443–464. <https://doi.org/10.1128/CMR.00072–14>

22. Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D. G. J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance // *FEMS Microbiol Rev.* – 2018. – V. 42, N 1 – fux053. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
23. Scornec H., Bellanger X., Guilloteau H. et al. Inducibility of Tn916 conjugative transfer in *Enterococcus faecalis* by subinhibitory concentrations of ribosome-targeting antibiotic // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – V. 72, N 10. – P. 2722–2728. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx202>
24. Jutkina J., Marathe N. P., Flach C.-F., Larsson D. G. J. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations // *Science of the Total Environment.* – 2018. – V. 616–617. – P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.312>
25. Blázquez J., Rodríguez-Beltrán J., Matic I. Antibiotic-Induced Genetic Variation: How It Arises and How It Can Be Prevented // *Annual Rev. Microbiol.* – 2018. – V. 72, N 1. – P. 209–230. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062139>
26. Xiong L., Liao D., Lu X. et al. Proteomic analysis reveals that a global response is induced by subinhibitory concentrations of ampicillin // *Bioengineered.* – 2017. – V. 8, N 6. – P. 732–741. <https://doi.org/10.1080/21655979.2017.1373532>
27. Taylor P., Reeder R. Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors // *CABI Agriculture and Bioscience.* – 2020. – V. 1, N 1. <https://doi.org/10.1186/s43170-020-00001-y>
28. HaoVan T. T., Yidana Z., Smooker P. M., Coloe P. J. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses // *J. Global Antimicrobial Resistance.* – 2020. – V. 20. – P. 170–177.
29. Singer A. C., Shaw H., Rhodes V., Hart A. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators // *Front. Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1728. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>
30. Cycoń M., Mroziak A., Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment – Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity // *Front Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 338. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>
31. Tsybalista O. L. Problema rezystentnosti mikroorhanizmv do antybiotykv (lektsiia) // *Sovremennaya pediatriya.* – 2017. – T. 2, № 82. – S. 52–57.
32. Armalytė J., Skėrniškytė J., Bakienė E. et al. Microbial Diversity and Antimicrobial Resistance Profile in Microbiota From Soils of Conventional and Organic Farming Systems // *Front Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 892. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00892>
33. Azevedo M.-M., Faria-Ramos I., Cruz L. C. et al. Genesis of Azole Antifungal Resistance from Agriculture to Clinical Settings // *J. Agricultural and Food Chemistry.* – 2015. – V. 63, N 34. – P. 7463–7468. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02728>
34. Myung K., Klittich C. J. R. Can agricultural fungicides accelerate the Can agricultural fungicides accelerate the discovery of human antifungal drugs? // *Drug Discovery Today.* – 2015. – V. 20, N 1. – P. 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.08.010>
35. Olaniyan L. W. B., Mkwetshana N., Okoh A. I. Triclosan in water, implications for human and environmental health // *Springer Plus.* – 2016. – V. 5, N 1. – P. 1639. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3287-x>
36. Webber M. A., Buckner M. M. C., Redgrave L. S. et al. Quinolone-resistant gyrase mutants demonstrate decreased susceptibility to triclosan // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2017. – V. 72, N 10. – P. 2755–2763. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx201>
37. Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Final rule // *Fed Regist.* – 2016. – V. 81, N 172. – P. 61106–61130.
38. Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species // *Antibiotics (Basel).* – 2018. – V. 7, N 4. – P. 110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040110>
39. Taheri N., Ardebili A., Amouzandeh-Nobaveh A. E. et al. Frequency of Antiseptic Resistance Among *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococci* Isolated From a University Hospital in Central Iran // *Oman. Med. J.* – 2016. – V. 31, N 6. – P. 426–432. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.86>
40. Founou L. L., Founou R. C., Essack S. Y. Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country-Perspective // *Front Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1881. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01881>
41. Bengtsson-Palme J., Angelin M., Huss M. et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – V. 59, N 10. – P. 6551–6560.
42. Ranieri M. R., Whitchurch C. B., Burrows L. L. Mechanisms of biofilm stimulation by subinhibitory concentrations of antimicrobials // *Current Opinion in Microbiology.* – 2018. – V. 45. – P. 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.006>
43. Lagadinou M., Onisor M. O., Rigas A. et al. Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – V. 9, N 3. – pii: E107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030107>
44. Pereira S. G., Domingues V. S., Theriága J. et al. Non-Antimicrobial Drugs: Etodolac as a Possible Antimicrobial or Adjuvant Agent Against ESKAPE Pathogens // *Open Microbiol. J.* – 2018. – N 12. – P. 288–296. <https://doi.org/10.2174/1874285801812010288>
45. Abdul-Hussein Z. R. Antibacterial effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) // *Basrah J. Science (B).* – 2014. – V. 32, N 2. – P. 166–181.

46. Zimmermann P., Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – V. 61. – pii: e02268–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02268-16>
47. Verma T., Bhaskarla C., Sathir I. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen and ibuprofen, induce phenotypic antibiotic resistance in *Escherichia coli*: roles of *marA* and *acr* // *BFEMS Microbiology Letters.* – 2018. – V. 365, N 22. <https://doi.org/10.1093/femsle/fny251>
48. Serafin M. B., Hörne R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2018. – V. 22, N 3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.05.007>
49. Razavi B., FazlyBazzaz B. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – V. 38, N 6. – P. 991–1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-4>
50. El-Banna T., Sonbol F. I. Modulation of antibiotic efficacy against *Klebsiella pneumoniae* by antihistaminic drugs // *J. Med. Microbiol. Diagnosis.* – 2016. – V. 5, N 2. – P. 1–13. <https://doi.org/10.4172/2161-0703.1000225>
51. Varga B., Csonka A., Molnár J. et al. Possible Biological and Clinical Applications of Phenothiazines // *Anticancer Res.* – 2017. – V. 37, N 11. – P. 5983–5993.
52. Karine de Sousa A., Rocha J. E., Gonçalves de Souza T. et al. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity // *Microbial. Pathogenesis.* – 2018. – V. 123. – P. 368–371 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.040>
53. Macedo D., Filho A. J. M. C., Soares de Sousa C. N. et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness // *J. Affective Disorders.* – 2017. – V. 208. – P. 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>
54. Laccellotti P. Antibacterial activity of Ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic resistant gram positive bacteria // *JAMA Cardiol.* – 2019. – V. 4, N 6. – P. 596–599. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1189>
55. Ko H. H. T., Lareu R. R., Brett R. R., Dix B. R., Hughes R. D. *In vitro* antibacterial effects of statins against bacterial pathogens causing skin infections // *European J. Clinical Microbiol. Infect. Diseases.* – 2018. – V. 37, N 6. – P. 1125–1135 <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3227-5>
56. Graziano T. S., Cuzzullin M. C., Franco G. C. et al. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N 5. – P. e0128098. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128098>
57. Jang J., Kim R., Woo M. et al. Efflux attenuates the antibacterial activity of Q203 in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – V. 61, N 7. – P. e02637–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02637-16>
58. Chan E. W. L., Yee Z. Y., Raja I., Yap J. K. Y. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2017. – V. 10. – P. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.012>
59. Hadera M., Mehari S., Basha S. et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics // *UK J. Pharmaceutical and Biosciences.* – 2018. – V. 6, N 1. – P. 01–07.
60. Laudy A. E., Mrowka A., Krajewska J., Tyski S. The Influence of Efflux Pump Inhibitors on the Activity of Non-Antibiotic NSAIDs against Gram-Negative Rods // *PLOS ONE.* – 2016. – V. 11, N 1. – P. e0147131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147131>
61. Blanco P., Hernando-Amado S., Reales-Calderon J. A. et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants // *Microorganisms.* – 2016. – V. 4, N 1. – P. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010014>
62. Bandara M., Sankaridurg P., Zhu H. et al. Effect of Salicylic Acid on the Membrane Proteome and Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // *IOVS.* – 2016. – V. 57, N 3. – P. 1213–1220.
63. Kalayci S., Demirci S., Sahin F. Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms // *Current Psychopharmacol.* – 2014. – V. 3, N 3. – P. 195–202. <https://doi.org/10.2174/2211556004666150520230121>
64. McGovern A. S., Hamlin A. S., Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2019. – V. 53, N 12. – P. 1151–1166.
65. Lukic I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Translational Psychiatry.* – 2019. – V. 9, N 1. P. 133. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
66. Chamberlain M., Koutsogiannaki S., Schaeffers M. et al. The Differential Effects of Anesthetics on Bacterial Behaviors // *PLoS ONE.* – 2017. – V. 12, N 1. – P. e0170089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170089>

Надійшла до редакції 10 листопада 2020 р.
Прийнято до друку 12 січня 2021 р.

Н. О. Вринчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

Т. А. Бухтіарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ – ВИКЛИК ЛЮДСТВУ

Ключові слова: резистентність мікроорганізмів, лікарські засоби, антибактеріальна дія, мікроорганізми

А Н Н О Т А Ц І Я

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я ХХІ століття є зниження ефективності антибіотикотерапії внаслідок виникнення та розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів.

Мета роботи – здійснити аналіз сучасних даних щодо причин виникнення антибіотикорезистентності та впливу лікарських засобів на формування стійкості мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів.

У роботі використано контент-аналіз, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи.

Виконаний аналіз свідчить, що на сьогодні залишається відкритим питання внеску неантимікробних препаратів у формування антибіотикорезистентності. Препарати різних фармакотерапевтичних груп здатні виявляти антимікробну активність, яка може реалізуватись як інгібуванням мікроорганізмів, так і стимуляцією росту. Потребує вивчення питання впливу таких препаратів на специфічну активність антибіотиків із метою виявлення антагоністичного ефекту. На увагу заслуговує питання щодо накопичення субінгібуючих концентрацій неантимікробних препаратів у навколишньому середовищі та їх здатність стимулювати формування біоплівки.

Антибіотикорезистентність – глобальна проблема, для стримання розповсюдження резистентних мікроорганізмів необхідно з'ясувати усі причини та фактори, що сприяють цьому. Один із шляхів вирішення – визначення внеску неантимікробних препаратів. Завдяки комплексу заходів ефективність існуючих антимікробних препаратів може бути збережена для майбутніх поколінь.

Н. А. Врынчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

Т. А. Бухтиарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ – ВЫЗОВ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ

Ключевые слова: резистентность микроорганизмов, лекарственные средства, антибактериальное действие, микроорганизмы

А Н Н О Т А Ц И Я

Одной из актуальных проблем здравоохранения ХХІ века является снижение эффективности антибиотикотерапии в результате возникновения и распространения резистентных штаммов микроорганизмов.

Цель работы – провести анализ современных данных о причинах возникновения антибиотикорезистентности и влиянии лекарственных средств на формирование устойчивости микроорганизмов к действию антимикробных препаратов.

В работе использованы контент-анализ, библиосемантический, наукометрический и системный методы.

Проведенный анализ показал, что на сегодняшний день остается открытым вопрос роли неантимикробных препаратов в формировании антибиотикорезистентности. Препараты разных фармакотерапевтических групп способны проявлять антимикробную активность, которая может реализоваться как ингибированием микроорганизмов, так и стимуляцией роста. Требуется изучения вопроса влияния таких препаратов на специфическую активность антибиотиков с целью выявления антагонистического эффекта. Внимания заслуживает вопрос относительно накопления субингибирующих концентраций неантимикробных препаратов в окружающей среде и их способность стимулировать формирование биопленки.

Антибиотикорезистентность – глобальная проблема, для сдерживания распространения резистентных микроорганизмов и сохранения эффективности антимикробной терапии необходимо установить все возможные причины и факторы, способствующие этому. Установление роли неантимикробных препаратов в формировании резистентности – один из путей сдерживания антибиотикорезистентности. Эти комплексные меры позволят сохранить эффективность существующих антимикробных препаратов для будущих поколений.

N. O. Vrynchanu (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

T. A. Bukhtiarova (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

THE PROBLEM OF RESISTANCE OF MICROORGANISMS – CHALLENGE TO HUMANITY

Key words: resistance of microorganisms, drugs, antibacterial action, microorganisms

ABSTRACT

One of the XXI century public health urgent problems is the antibiotic therapy effectiveness decrease as a result of microorganisms resistant strains emergence and spread.

The aim of review is the antibiotic resistance causes and medicines effects on the formation of microorganisms resistance to antibiotics modern data analysis.

Content analysis, bibliosemantic, scientometric and systemic methods was used in the work.

Our analysis showed that at present the question of the non-antimicrobial medicines role in the antibiotic resistance formation remains open. Medicines of different pharmacotherapeutic groups are able to demonstrate antimicrobial activity, realizing both by microorganisms inhibition and their growth stimulation. The problem of such medicines influence on the antibiotics specific activity needs additional investigation in order to possible antagonistic effects identification. Special attention deserves the question of non-antimicrobial medicines subinhibitory concentrations accumulation in the environment in view of their ability to stimulate biofilms formation.

Antibiotic resistance is a global problem; in order to its spread repression and antimicrobial therapy effectiveness preservation, it is necessary to establish all its possible causes and contributing factors. Non-antimicrobial medicines role in the resistance formation detection is one of the ways to control these processes. Such complex measures allow preserving the existing antimicrobial preparations effectiveness for the future generations.

Електронна адреса для листування з авторами: nvrynchanu@gmail.com

(Вринчану Н. О.)