

ослабленого (атенуйованого) штаму *Mycobacterium bovis*, який втратив вірулентність.

Висновки. На тлі появи нового пандемічного вірусу SARS-COV-2 люди почали забувати про хвороби, які вже існують сторіччями і призводять до летального результату до сьогодні. Станом на 2018 рік на всій планеті захворіло близько 10 мільйонів осіб, а померло від туберкульозу з них приблизно 1,5 млн.

З метою покращення епідемічної ситуації з туберкульозу МОЗ України запровадив такі нові заходи профілактики, як забезпечення хіміопротекції осіб, у яких є найбільші ризики інфікуватись: це люди, які контактують з джерелом інфекції, ВІЧ-інфіковані або люди зі зниженим імунітетом.

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Яворська Л.В.

Науковий керівник: Тіщенко І.Ю.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Yav.lil.86@gmail.com

Вступ. Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної медицини. Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів (МО) до антибактеріальних препаратів (АБП), вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно даних ВОЗ, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до АБП загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років. Виходів із ситуації, що склалася, на даний момент є два: інтенсифікувати розробку і впровадження нових АБП або знаходити методи контролю розповсюдження резистентності МО до препаратів, що вже існують і використовуються.

Найбільший успіх може бути забезпечений лише у випадку паралельного розвитку обох процесів: розробки і впровадження нових АБП і використання програм по зменшенню і контролю рівня резистентності МО до існуючих засобів.

Резистентність МО до АБП може бути природною і набутою.

Природна стійкість є постійною видовою ознакою МО, вона відома, легко прогнозується і протягом часу залишається без змін. Природно стійкі МО або

не мають мішені для дії антибіотика, або їх мембрана є непроникною, або антибіотик ферментативно інактивується. МО, що мають природну резистентність до певних АБП, апріорі до них не чутливі. Набута ж резистентність МО є великою проблемою і прогнозувати її досить важко. Основною особливістю набутої резистентності є її зміна протягом часу. Виникнення набутої стійкості можливе двома шляхами: мутації у власних генах МО та отримання з зовні генетичного матеріалу, що відповідає за резистентність.

Мета дослідження. Вивчення та порівняння деяких механізмів резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Аналіз можливих шляхів здолання антибіотикорезистентності.

Матеріали та методи. Аналіз наукової літератури, матеріалів ВООЗ та результатів передових досліджень у галузі мікробіології, генетики та фармакології щодо формування механізмів набутої резистентності у клінічно значимих бактеріальних патогенів та можливі напрямки вирішення цієї проблеми.

Отримані результати. На даний час відомі наступні механізми набутої резистентності МО: модифікація мішені дії; інактивація антибіотика; активне виведення антибіотика з мікробної клітини (ефлюкс); порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини; формування метаболічного шунта. Набута резистентність у МО може забезпечуватись одним з наведених механізмів, а також їх комбінаціями.

Найбільш поширеним механізмом резистентності МО до β -лактамів є їх ферментативна інактивація за допомогою β -лактамаз. На сьогоднішній день відомо вже більше 500 β -лактамаз, які відрізняються за активністю щодо певних β -лактамів (гідролізують переважно пеніциліни або цефалоспорини, або і ті та інші однаково), стійкістю до дії інгібіторів (клавуланової кислоти, сульбактаму, тазобактаму), а також за локалізацією генів, що їх кодують. Локалізація генів визначає характер і швидкість розповсюдження резистентності: при плазмідній локалізації спостерігається швидке внутрішньо- та міжвидове розповсюдження резистентності, при хромосомній — розмноження резистентного клону МО.

Розповсюдження резистентності, пов'язаної з β -лактамазами широкого та розширеного спектру знижує вірогідну ефективність застосування АБП даного класу. Практично серед усіх грамнегативних бактерій зустрічається резистентність до β -лактамів (лактамазонегативна), що пов'язана зі зниженням проникності клітинної стінки внаслідок мутацій МО. Бактерії, що мають цей вид резистентності, стійкі не тільки до природних і напівсинтетичних β -лактамів, а й до інгібіторозахищених препаратів.

Механізм стійкості до макролідів, кетолідів та лінкозамідів пов'язан з трьома різновидами модифікації мішені дії: метилювання 238 субодиниці рРНК, що є спільною мішенню, мутація в 5 домені 238 субодиниці рРНК та мутації в генах рибосомальних білків L4 та L22. Найбільше розповсюдження має резистентність, що пов'язана з процесом метилювання мішені.

Сьогодні серед багатьох МО визначено більше 20 генів, що кодують фермент метилазу. Активне виведення макролідів та лінкозамідів забезпечують декілька транспортних систем. Основне значення має система, що кодується *mef*-геном.

Макроліди та лінкозаміди можуть підлягати ферментативній інактивації. Ферменти, що інактивують АБП даних класів, описані серед грампозитивних та грамнегативних МО.

Найширше розповсюдженим механізмом набутої резистентності МО до аміноглікозидів є їх ферментативна інактивація. Інактивований антибіотик втрачає здатність до зв'язування з рибосомою МО, внаслідок чого стає неефективним. На сьогодні відомо більше 50 ферментів, що здійснюють інактивацію АБП вказаного класу. Один МО може мати декілька різних генів, що кодують інактивуючі ферменти, і проявляти стійкість до різних АБП вказаного класу.

Ще один механізм стійкості МО до аміноглікозидів — зниження проникності клітинної стінки внаслідок мутацій. Також аміноглікозиди можуть активно виводитися з мікробної клітини.

Резистентність до АБП класу фторхінолонів може бути обумовлена двома механізмами: модифікацією мішені дії (мутації в генах ДНК-гірази та топоізомерази IV) та активним виведенням препарату з мікробної клітини.

В Україні темпи формування та поширення стійких до антимікробних препаратів мікроорганізмів мають безпрецедентний та неконтрольований характер, що вже найближчим часом може повернути на рівень до антибіотичного періоду лікування інфекцій. На жаль, на сьогодні відсутні реальні показники поширення внутрішньо лікарняних інфекцій, наукові твердження ґрунтуються винятково на даних окремих досліджень і не є результатом систематичного наукового обґрунтованого збору та аналізу даних з антибіотикорезистентності в масштабах держави.

Сьогодні наукова медична спільнота одноголосно погоджується з тим, що обмеження використання АБП, як єдиний шлях контролю та зменшення резистентності, є неефективним. Контроль та зменшення рівня резистентності клінічно значимих патогенів до найбільш часто застосовуваних АБП можливі лише за комплексного підходу до вирішення проблеми.

Існують декілька напрямів боротьби з поширенням антибіотикорезистентності: 1) освітні програми для лікарів; 2) використання найбільш адекватних АБП в адекватних дозах; 3) моніторинг резистентності МО в межах країни, регіону, лікувального закладу; 4) державні програми, спрямовані на стримування розповсюдження і контроль резистентності; 5) протоколи використання АБП, що засновані на місцевих даних про резистентність МО, а не на гіпотетичному переносі даних, отриманих в інших країнах; 6) обмеження безрецептурного продажу АБП; 7) застосування деескалаційної та ступінчатої антибіотикотерапії в стаціонарі; 9) пріоритет внутрішньовенного введення АБП в умовах стаціонару для повного контролю процесу лікування.

Висновки. Проблема резистентності є багатогранною і важкою для вирішення. Причини виникнення і швидкого розповсюдження резистентності МО на даний час не є до кінця визначеними. Тому лише комплексний підхід і використання усіх можливих методів і заходів приведе до успіху.