**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
**ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ**
**КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ**

# АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ (TOPICAL ISSUES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY)

Матеріали науково-практичної

Internet-конференції з міжнародною участю



27 жовтня 2026 року

м. Харків

УДК 579.61:615.015.8:575:615.281

# РЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ ДО АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇЇ ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ

**Шаповалова О. В.**

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

*Кафедра клінічної фармакології*

clinpharmacol2023@gmail.com

**Мета.** Провести аналіз спектра відомих генетичних маркерів антимікробної резистентності (АМР) інвазивних патогенів та збудників інфекцій, пов’язаних з наданням медичної допомоги задля оптимізації технологій їх виявлення та процесів моніторингу та стримування антибіотикорезистентності.

**Матеріали та методи.** Проводили пошук та аналіз наукових публікацій, рекомендацій та нормативних документів про АМР, як глобальну проблему громадського здоров'я, з акцентом на відомі генетичні маркери антибіотикорезистентності інвазивних патогенів та збудників інфекцій, пов’язаних з наданням медичної допомоги, доступних у базах даних Medline, Scopus, на сайтах ВООЗ, ECDC, МОЗ України.

**Результати.** ВООЗ визнала АМР однією з 10 глобальних загроз громадському здоров’ю. В ході реалізації основних положень Глобальної стратегії зі стримування антимікробної резистентності важливо досліджувати механізми її розвитку та ідентифікувати інвазивні збудники за генетичними маркерами. Оновлений Список пріоритетних бактеріальних патогенів ВООЗ 2024 р. охоплює 24 стійкі бактерії з 15 родин, поділених на групи критичного, високого та середнього пріоритету в сфері охорони здоров'я. На сьогодні вже відомі та широко застосовуються у діагностиці багато генетичних маркерів резистентності для більшості патогенів та усіх груп антибіотиків, однак пошук нових механізмів захисту, генів стійкості та їх продуктів триває. Мультирезистентні інвазивні збудники зазвичай мають комплекс генів стійкості, що слід враховувати при контролі антибіотикорезистентності.

**Висновки.** Набута резистентність бактерій до антимікробних препаратів має глобальне поширення та несе серйозну небезпеку здоров’ю людства. За визначенням ВООЗ критичне значення мають стійкі до карбапенемів та цефалоспоринів ІІІ покоління грамнегативні бактерії та резистентні до рифампіцину M. tuberculosis. Поглиблення розуміння молекулярних механізмів розвитку резистентності та удосконалення ідентифікації її генетичних маркерів сприятиме швидкому виявленню мультирезистентних збудників, вдосконаленню моніторингу та контролю за антибіотикорезистентністю.

***Ключові слова:*** *пріоритетні патогени, антимікробні препарати резистентність, гени резистентності.*

UDC 579.61:615.015.8:575:615.281

# BACTERIAL ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND ITS GENETIC MARKERS

**Shapovalova O.V.**
*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*
*Department of Clinical Pharmacology*
clinpharmacol2023@gmail.com

**Objective.** To analyze the spectrum of known antimicrobial resistance (AMR) genetic markers in invasive pathogens and healthcare-associated infection agents, with the aim of optimizing detection technologies as well as processes for monitoring and containing antibiotic resistance.

**Materials and Methods.** We conducted a search and analysis of scientific publications, guidelines, and regulatory documents regarding AMR as a global public health issue, focusing on known genetic markers of antibiotic resistance in invasive pathogens and causative agents of healthcare-associated infections, using the Medline and Scopus databases and the websites of the WHO, ECDC, and the Ministry of Health of Ukraine.

**Results.** The WHO has recognized AMR as one of the top 10 global public health threats. In implementing the key provisions of the WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, it is essential to investigate the mechanisms of its development and identify invasive pathogens using genetic markers. The updated 2024 WHO list of priority bacterial pathogens encompasses 24 resistant bacteria across 15 families, categorized into critical, high, and medium public health priority groups. While numerous genetic markers of resistance for most pathogens and all antibiotic classes are already known and widely used in diagnostics, the search for new defense mechanisms, resistance genes, and their products continues. Multidrug-resistant invasive pathogens typically harbor a complex array of resistance genes, a factor that must be taken into account when managing antibiotic resistance.

**Conclusions.** Acquired bacterial resistance to antimicrobial agents is a global issue posing a serious threat to human health. According to the WHO, carbapenem- and third-generation cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria, as well as rifampicin-resistant M. tuberculosis, are of critical importance. A deeper understanding of the molecular mechanisms underlying resistance development and improved identification of its genetic markers will facilitate the rapid detection of multidrug-resistant pathogens and enhance the monitoring and control of antibiotic resistance.

***Keywords*:** *priority pathogens, antimicrobial resistance, resistance genes.*

**Вступ.** В наш час, коли інфекційні захворювання стрімко поширюються на планеті, ми спостерігаємо, що їх еволюція ігнорує існуючі методи лікування

та профілактики. З'являються раніше невідомі інфекції, в тому числі такі, збудники яких передаються людині від тварин, здатні довго зберігатися у довкіллі, можуть колонізувати побутове та лікарняне середовищі завдяки адаптації, природній або набутій мінливості, подоланню імунного захисту організму хазяїна. До таких хвороб належить резистентність бактерій до антимікробних препаратів(АМР), яка визнана ВООЗ однією з глобальних загроз громадському здоров'ю [1].

АМР виникає повільно та несе небезпеку як у позалікарняному, так і у лікарняному середовищі. За повідомленнями вчених збудники, стійкі до антимікробних препаратів, щорічно спричиняють щонайменше 700000 смертей на планеті. На думку фахівців ця цифра потенційно може зрости до 10 мільйонів смертей до 2050 року [2].

Подолання АМР потребує скоординованого підходу, який обов'язково включає лабораторний компонент: виявлення збудника інфекції, його ідентифікацію та визначення чутливості до антимікробних препаратів (АМП). Найсучасніші діагностичні лабораторні технології базуються на молекулярних методах, що дозволяють встановити наявність генетичних маркерів АМР безпосередньо у біологічному матеріалі, що відбирається на дослідження, або в клітинах збудників, що культивуються в мікробіологічних лабораторіях. Однією з основних вимог до лабораторних технологій є швидкість отримання результату, що дозволяє лікарю правильно обрати препарати для етіотропного лікування інфекційних захворювань. Своєчасно призначена ефективна терапія не сприяє розвитку резистентності у популяції збудників захворювань, таким чином, передача та розповсюдженість АМР стримується [3].

Отже, розпізнавання маркерів АМР є кінцевою метою сучасних лабораторних методів. Відомості про детермінанти стійкості мікроорганізмів розширюють знання лікарів, фармацевтів та фахівців з лабораторної діагностики, епідеміології та інфекційного контролю щодо молекулярних механізмів адаптації збудників та точного профілю їх чутливості до АМП. Це дозволяє відійти від необґрунтованого призначення антибіотиків широкого спектра дії, мінімізувати ризик терапевтичних невдач та вчасно застосовувати персоналізовані схеми лікування пацієнтів із важкими інфекціями, а також дає можливість для оптимізації стратегії емпіричної терапії, впровадження локальних протоколів адміністрування антимікробних препаратів та прогнозування ефективності нових лікарських засобів; допомагає створенню єдиної інформаційної бази для моніторингу циркуляції інвазивних патогенів, стримуванню спалахів інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги.

Таким чином, аналіз спектра відомих на сьогодні маркерів резистентності бактерій до антимікробних препаратів є актуальним питанням.

**Мета**. Провести аналіз спектра відомих генетичних маркерів АМР інвазивних патогенів та збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги задля оптимізації технологій їх виявлення та процесів моніторингу та стримування антибіотикорезистентності.

**Матеріали та методи.** Проводили аналіз наукових публікацій про АМР, як глобальну проблему громадського здоров'я, з акцентом на відомі генетичні маркери антибіотикорезистентності інвазивних патогенів та збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Здійснювали пошук публікацій за період з січня 2020 р. до вересня 2026 р. у базах даних MEDLINE, Scopus і рекомендацій та нормативних документи ВООЗ, ECDC, МОЗ України щодо моніторингу АМР та методів її виявлення. Стратегія пошуку включала комбінацію термінів та ключових слів «пріоритетні патогени», «резистентність до антимікробних препаратів», «механізми резистентності», «гени резистентності», «методи виявлення резистентності». Загалом було відібрано 25 джерел інформації на основі заздалегідь визначених критеріїв включення.

**Результати та їх обговорення.** В наш час спостерігається значне поширення та загострення проблеми інфекційних захворювань, до яких віднесено антибіотикорезистентність. ВООЗ визнала АМР однією з 10 глобальних загроз громадському здоров'ю [1]. Резистентність до антимікробних препаратів виникає в разі здатності мікроорганізмів виживати, незважаючи на вплив антимікробних засобів. Про виникнення резистентності стало відомо ще до початку «золотого періоду» ери антибіотиків, а саме стійкі до пеніциліну штами бактерій роду Staphylococcus виявляли перед клінічним впровадженням цього препарату, метицилін-резистентний штам Staphylococcus – у 1960 році, за рік після початку застосування метициліну [4, 5]. Антибіотикорезистентність була визнана ВООЗ, країнами Європейського Союзу та Північної Америки глобальною проблемою, яка потребує швидкого вирішення, а запобігання її формуванню та поширенню – сферою національних пріоритетів. У 2001 році ВООЗ була прийнята Глобальна стратегія зі стримування антимікробної резистентності, яка визначає комплекс заходів, покликаних уповільнити виникнення та зменшити поширення мікроорганізмів, стійких до протимікробних препаратів [6]. Поряд з комплексом ключових заходів, спрямованих на удосконалення практики застосування антибактеріальних препаратів, Глобальна стратегія акцентує увагу на необхідності проведення якісних мікробіологічних діагностичних досліджень та використання лабораторних даних для своєчасного визначення профілю резистентності поширених збудників та спостереження за резистентністю, що необхідно для роботи клініцистів, епідеміологів, клінічних фармацевтів та фахівців з інфекційного контролю. В ході реалізації основних положень Глобальної стратегії велика увага приділяється дослідженням закономірностей формування та поширення АМР та вивченню генетичних та біохімічних механізмів її розвитку.

Відомо, що резистентність зумовлена багатьма факторами, до яких відносяться природні біологічні властивості мікроорганізмів та зовнішні чинники [7, 8]. Загалом, причини, що сприяють розвитку АМР, можна розділити на декілька категорій:

– біологічні (природний відбір, мінливість збудників, горизонтальний та вертикальний перенос генів, що кодують стійкість);

– екологічні (потрапляння резистентних мікроорганізмів, біоцидів та лікарських препаратів у довкілля);

– соціальні (урбанізація, масові переміщення людей, гуманітарні кризи, військові конфлікти, обмежений доступ до медичної допомоги, погана санітарія та гігієна, неефективні програми контролю інфекцій, широке використання антибіотиків у ветеринарній медицині та сільському господарстві);

– фармацевтичні (різноманітні чинники від розробки до утилізації препаратів, в тому числі проблеми їхнього обігу та якості);

– медичні та клінічні (брак швидких діагностичних тестів, недостатня обізнаність медичних працівників та пацієнтів, нераціональне призначення, недотримання режиму прийому препаратів пацієнтами, підвищена сприйнятливість імунокомпрометованих осіб).

З розвитком резистентності патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів постала загроза усім відомим профілактичним і лікувальним стратегіям в клініці інфекційних хвороб. Труднощі подолання цієї загрози обумовлюються тим, що АМР являє собою багатофакторну кризу, що охоплює багато аспектів, серед яких провідними є діагностичні та лікувальні стратегії в гуманній та ветеринарній медицині, епідеміологічні, соціальні та біоетичні питання. Тому контроль антимікробної резистентності не може спиратися лише на управління в сфері медицини. Він також вимагає інтегрованого спостереження в сільському господарстві, продовольчій галузі, біотехнологічній промисловості, екології та контролі безпеки довкілля [5, 9].

Спираючись на ступінь небезпеки, ВООЗ створило список пріоритетних бактеріальних патогенів для спрямування досліджень і зусиль на створення нових АМП з метою досягнення успіху в глобальній боротьбі з АМР. Мікроорганізми класифікуються на три групи: критичного (1), високого (2) та середнього (3) пріоритету в сфері охорони громадського здоров'я. Оновлене друге видання 2024 р. охоплює 24 бактеріальних патогени, що є стійкими до антибіотиків. Ці мікроорганізми належать до 15 родин. Серед них – грамнегативні бактерії, стійкі до антибіотиків останньої надії (Acinetobacter baumannii, стійкий до карбапенемів (CRAB); деякі роди з порядку Enterobacterales, стійкі до карбапенемів (CRE) та цефалоспоринів III покоління (3GCRE), стійкі до рифампіцину Mycobacterium tuberculosis (RR) та інші резистентні патогени, що є важливими у клінічній практиці (Salmonella, Shigella, Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa (CRPA), Staphylococcus aureus (MRSA)). У порівнянні з першим виданням 2017 року, кількість бактерій у Списку пріоритетних патогенів ВООЗ скоротилась з 26 до 24 видів, але до нього додано стійкі до рифампіцину Mycobacterium tuberculosis, стійкі до макролідів Streptococcus pneumoniae та Streptococcus групи А, а також стійкі до пеніциліну Streptococcus групи В. Представники роду Shigella за своїм значенням піднялись до групи високого пріоритету. П’ять видів/родів були вилучені зі списку: стійкі до цефалоспоринів III покоління Providencia spp., стійкий до кларитроміцину Helicobacter pylori, стійкі до фторхінолонів Campylobacter spp., стійкий до ванкоміцину

Staphylococcus aureus, стійкий до пеніциліну Streptococcus pneumoniae (табл. 1). Списки пріоритетних бактеріальних патогенів ВООЗ слугують орієнтиром для створення нових антимікробних препаратів, а також розробки та впровадження національних стратегій і програм з управління АМР [10, 11].

*Таблиця 1*

**Порівняння списків пріоритетних бактеріальних патогенів ВООЗ 2024 р. та 2017 р. (адаптовано з [10, 11])**

| № | Збудник, резистентність | 2024 р., n=24 | 2017 р., n=26 |
|---|---|---|---|
| 1. | Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant (CRAB) | 1 | 1 |
| 2. | Klebsiella pneumoniae, 3GCRE | 1 | 1 |
| 3. | Klebsiella pneumoniae, carbapenem-resistan | 1 | 1 |
| 4. | Escherichia coli, carbapenem-resistant | 1 | 1 |
| 5. | Escherichia coli, 3GCRE | 1 | 1 |
| 6. | Enterobacter species, carbapenem-resistant | 1 | 1 |
| 7. | Enterobacter species, 3GCRE | 1 | 1 |
| 8. | Citrobacter species, 3GCRE | 1 | 1 |
| 9. | Serratia species, 3GCRE | 1 | 1 |
| 10. | Proteus species, 3GCRE | 1 | 1 |
| 11. | Morganella species, 3GCRE | 1 | 1 |
| 12. | Salmonella Typhi, fluoroquinolone-resistant | 2 | 2 |
| 13. | Non-typhoidal Salmonella, fluoroquinolone-resistant | 2 | 2 |
| 14. | Shigella species, fluoroquinolone-resistant | 2 | 3 |
| 15. | Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant | 2 | 1 |
| 16. | Staphylococcus aureus methicillin-resistant | 2 | 2 |
| 17. | Enterococcus faecium, vancomycin-resistant | 2 | 2 |
| 18. | Neisseria gonorrhoeae, fluoroquinolone-resistant | 2 | 2 |
| 19. | Neisseria gonorrhoeae, 3GCRE | 2 | 2 |
| 20. | Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant | 3 | 3 |
| 21. | Streptococcus pneumoniae, macrolide-resistant | 3 | |
| 22. | Group A Streptococci, macrolide-resistant | 3 | |
| 23. | Group B Streptococci, penicillin-resistant | 3 | |
| 24. | Mycobacterium tuberculosis, rifampicin-resistant | 1 | |
| 25. | Providencia species, 3GCRE | | 1 |
| 26. | Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant | | 2 |
| 27. | Campylobacter species, fluoroquinolone-resistant | | 2 |
| 28. | Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant | | 2 |
| 29. | Streptococcus pneumoniae, penicillin non-susceptible | | 3 |

Примітка: – відсутні у Списку

В Україні наказом МОЗ № 1726 від 30.07.2020 року антимікробна резистентність офіційно внесена до переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації [12]. Пріоритетні інвазивні патогени, що набувають стійкість до АМП, визначаються відповідно до вимог, викладених у відповідних керівних документах МОЗ [13 – 16].

Найбільшу небезпеку становить набута АМР. Мікроорганізми набувають стійкість до антимікробних препаратів через високий тиск відбору, спричинений зростаючим використанням та неправильним застосуванням антибіотиків протягом багатьох років. Розвиток набутої резистентності бактерій до АМП полягає у надбанні нової генетичної інформації шляхом горизонтальної чи вертикальної передачі векторів резистентності між клітинами бактерій одного або різних видів та завдяки спонтанній мінливості збудників, що реалізується завдяки мутаціям (вставки, делеції, інверсії, транслокації). Ці процеси можуть відбуватися як під час природних процесів трансформації, трансдукції або кон'югації (горизонтальний шлях), так і в ході поділу клітин (вертикальний шлях). На молекулярному рівні мобільні генетичні елементи, включаючи плазміди, інтегрони та транспозони, забезпечують горизонтальний перенос детермінант резистентності (генів резистентності) між ековарами, штамами та видами бактерій та їх екологічними нішами. Основними механізмами, за допомогою яких бактеріальні клітини реалізують АМР є зміна цільової мішені, на яку діє антибіотик; модифікація антибіотиків ферментами; зниження поглинання антибіотиків та експресія клітинних насосів для виведення препаратів (ефлюкс) [4, 7, 17].

Генетичні маркери резистентності класифікують за групами антибіотиків, на які вони впливають, та механізмами дії білків, які вони кодують. Мікроорганізми, які мають множинну стійкість до препаратів різних груп, володіють комплексом відповідних генів стійкості. Деякі гени забезпечують захист бактерій від різних АМП.

До найбільш відомих маркерів стійкості бактерій до β-лактамних антибіотиків належать гени, що кодують β-лактамази. Бета-лактамази розширеного спектру дії (ESBL) мають хромосомне або плазмідне походження та продукуються небезпечними грамнегативними бактеріями, в першу чергу *E. coli, K. pneumoniae* та іншими ентеробактеріями. Найпоширенішими їх маркерами є наступні гени:

•*blaTEM, плазмідний ген, що кодує стійкість до ампіциліну. TEM-1 став першим відомим геном, який обумовлював стійкість до ампіциліну E. coli,*

•*blaCTX-M та його варіанти (наприклад, CTX-M-15, CTX-M-55), які переносяться плазмідами та кодують стійкість до більшості пеніцилінів та цефалоспоринів III–IV поколінь;*

• *blaSHV, хромосомний ген K. pneumoniae та його варіанти, що виявляються у інших грамнегативних бактерій;*

Карбапенемази, що продукуються ентеробактеріями та неферментуючими грамнегативними бактеріями, здатні руйнувати усі пеніциліни, цефалоспорини, карбаменеми, іноді монобактами. До їх маркерів відносять гени *blaKPC*

(кодують карбапенемази *K. pneumoniae*); *blaNDM; blaVIM*; *blaIMP* (іміпенемаза); *blaOXA-48-подібні* (оксациліназа).

Специфічними маркерами стійкості стафілококів до β-лактамів є гени *mecA*, *mecB, mecC.* Вони забезпечують резистентність до метициліну/оксациліну (MRSA). Ген *mecA* відомий тим, що кодує змінений білок PBP2a (Penicillin-Binding Protein 2a), переноситься горизонтально або вертикально у складі касети генів SCC-*mec* [18].

Резистентність до глікопептидів обумовлюється групою генів, найпоширенішими з яких є *vanA*, *vanB*. Ген *vanA* кодує резистентність до ванкоміцину та тейкопланіну, переноситься з плазмідами. Менш розповсюджені гени *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*. В наш час найбільшу клінічну проблему складають ванкоміцин-резистентні ентерококи (наприклад, стійкий до ванкоміцину Enterococcus faecium (VREfm)) та S. aureus (VRSA) [19].

Гени резистентності до аміноглікозидів кодують два типи ферментів: перші модифікують антибіотик (AMEs, Aminoglycoside-Modifying Enzymes), другі захищають рибосому – мішень дії антибіотика (метилтрансферази рРНК):

– *aac(3)*, *aac(6')* кодують ацетилтрансферази;
– *ant*, *aph* кодують нуклеотидилтрансферази та фосфотрансферази;
– *armA*, *rmtB* кодують метилтрансферази 16S рРНК.

Ці гени переносяться горизонтально, виявляються в багатьох штамів клінічно значущих стійких патогенів: P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae та інших видів ентеробактерій. Серед грампозитивних бактерій відомі стійкі до аміноглікозидів ізоляти *S. aureus, S. epidermidis* та ентерококів [20].

Найбільш відомий механізм стійкості до макролідів, лінкозамідів та стрептограмінів забезпечують гени, що кодують ферменти метилтрансферази 23S рРНК (Erm), які модифікують мішені антибіотиків – *ermA*, *ermB*, *ermC*, *ermT,* а також гени ефлюксних насосів – *mefA*, *msrA*.

Набуття бактеріями генів стійкості до еритроміцину (*erm*) сприяє формуванню фенотипу стійкості до групи препаратів $MLS_B$ (макролідів (еритроміцину), лінкозамідів (кліндаміцину) та стрептограміну В). Такий фенотип є небезпечним для пацієнтів, інфікованих стафілококами, β-гемолітичними стрептококами групи А та стрептококами групи В. Було показано, що емержентний ген *ermT* може передаватися K. pneumoniae та іншим ентеробактеріям, в яких виникає стійкість до азитроміцину [21].

Маркерами резистентності до тетрациклінів є майже 40 генів, що переносяться плазмідами або транспозонами. З них 60% кодують білки ефлюксних насосів, наприклад, гени *tetA*, *tetB*, *tetG* грамнегативних бактерій, *tetK*, *tetL* грампозитивних коків. Інші кодують білки захисту рибосом (RPPs), наприклад, широко відомі гени *tetM*, *tetO*, *tetW*. Менш дослідженим механізмом захисту є модифікація антибіотика тетрациклін-монооксигеназою TetX, яка кодується геном *tetX2* у анаеробних бактерій Bacteroides fragilis [22].

Резистентність бактерій до хінолонів та фторхінолонів забезпечується багатьма шляхами. Переважно мутаціями в генах мішеней для препаратів (*gyrA* та *parC*), а також генами плазмідного походження, що кодують захисні білки родини Qnr, які екранують ДНК-гіразу (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS, qnrC, qnrD, qnrVC*). Стійкість за рахунок модифікації препаратів реалізується за допомогою генів *aac(6')-Ib-cr*; виведення препаратів з клітини – за участі ефлюксних насосів, які кодуються плазмідними генами *qepA, oqxAB, qacBIII.*

Першими знайденими та найкраще вивченими на сьогодні є гени *qnr*, які є детермінантами стійкості, що швидко переноситься плазмідами (PMQR, *Plasmid-Mediated Quinolone Resistance). Гени aac(6')-Ib-cr* є аналогами генів ацетилтрансфераз (*aac(6')-Ib*), які впливають на стійкість бактерій до аміноглікозидів. Продукт гену *aac(6')-Ib-cr* ацетилює ципрофлоксацин та норфлоксацин, обумовлюючи значну клінічну загрозу [23, 24].

Гени *qepA, oqxAB, qacBIII* пов'язані зі стійкістю до налідиксової кислоти, флумеквіну, ципрофлоксацину, норфлоксацину, були виявлені в штамах E. coli, S. aureus (MRSA) різного походження [25].

**Висновки.** Набута резистентність бактерій до антимікробних препаратів має глобальне поширення та несе серйозну небезпеку здоров'ю людства. ВООЗ відносить до пріоритетних збудників антибіотикорезистентності 24 патогени, серед яких критичне значення мають стійкі до карбапенемів і цефалоспоринів III покоління грамнегативні бактерії та стійкий до рифампіцину збудник туберкульозу. Поглиблення розуміння молекулярних механізмів розвитку резистентності та удосконалення ідентифікації її генетичних маркерів сприятиме швидкому виявленню мультирезистентних збудників, вдосконаленню моніторингу та контролю за антибіотикорезистентністю.

**Перелік використаних джерел інформації:**


1. Naghavi, M., Vollset, S., Ikuta, K., & Collaborators, A. R. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. The Lancet, 404(10459), 1199–1226. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1
2. EClinicalMedicine. (2021). Antimicrobial resistance: A top ten global public health threat. EClinicalMedicine, 41, Article 101221. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.10122
3. Nazir, A., Nazir, A., Zuhair, V., Aman, S., Sadiq, S. U. R., Hasan, A. H., Tariq, M., Rehman, L. U., Mustapha, M. J., & Bulimbe, D. B. (2025). The Global Challenge of Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Case Studies, and Mitigation Approaches. Health science reports, 8(7), e71077. https://doi.org/10.1002/hsr2.71077
4. Iskandar, K., Murugaiyan, J., Hammoudi Halat, D., Hage, S. E., Chibabhai, V., Adukkadukkam, S., Roques, C., Molinier, L., Salameh, P., & Van Dongen, M. (2022). Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. Antibiotics, 11(2), 182. https://doi.org/10.3390/antibiotics11020182
5. Salam, M. A., Al-Amin, M. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. Healthcare, 11(13), Article 1946. https://doi.org/10.3390/healthcare11131946
6. World Health Organization. (2001). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance (Report No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). https://www.who.int/publications/i/item/who-global-strategy-for-containment-of-antimicrobial-resistance

7. Nadeem, S. F., Gohar, U. F., Tahir, S. F., Mukhtar, H., Pornpukdeewattana, S., Nukthamna, P., Moula Ali, A. M., Bavisetty, S. C. B., & Massa, S. (2020). Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. Critical reviews in microbiology, 46(5), 578–599. https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1813687
8. Abushaheen, M. A., Muzaheed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. H., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. Disease-a-Month, 66(6), Article 100971. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971
9.Ntais, C., & Chatziprodromidou, I. P. (2026). Antimicrobial resistance as a global public health challenge: Epidemiological burden, bioethical dimensions and emerging therapeutic strategies. Infectious Disease Reports, 18(4), Article 70. https://doi.org/10.3390/idr18040070
10. World Health Organization. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a41ef7e-dd24-4ce6-a9a6-1573562e7f37/content
11. World Health Organization. (2017). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis (Report No. WHO/EMP/IAU/2017.12). https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12
12. Про затвердження Порядку ведення обліку, звітності та епідеміологічного нагляду (спостереження) за інфекційними хворобами та Переліку інфекційних хвороб, що підлягають реєстрації. Наказ МОЗУ від 30.07. 2020 р. № 1726. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1332-20#n8
13.Про затвердження критеріїв, за якими визначаютьтся випадки інфекційних і пазатирнах захворювань, які підлягають реєстрації. Наказ МОЗ України від 28.12.2015 р. № 905. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16#Text
14. Про затвердження Зміни до Критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації. Наказ МОЗ України від 15.07.2021 № 1447. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1214-21#Text
15. Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення. Наказ МОЗУ від 03.08. 2021 р. № 1614. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text
16. Про затвердження Порядку здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю. Наказ МОЗ України від 19.08.21 р. № 1766. URL: https://ips.ligazakon.net/document/re36938?an=1
17. Akunne, O. Z., Emmanuel, B. N., Saidu, U. F., Okolo, O., Ilori, I., & Adeosun, T. (2025). Antibiotic resistance: The growing threats and potential solutions. American Journal of Pharmacotherapy and Pharmaceutical Sciences, 4, Article 13. https://doi.org/10.25259/AJPPS_2025_013
18. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements. (2009). Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec): Guidelines for reporting novel SCCmec elements. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53(12), 4961–4967. https://doi.org/10.1128/aac.00579-09
19. Almeida-Santos, A. C., Novais, C., Peixe, L., & Freitas, A. R. (2025). Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: A current perspective on resilience, adaptation, and the urgent need for novel strategies. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 41, 233–252. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.01.016
20. Naderi, M., Yousefi Nojookambari, N., Talebi, S., Mohammadi, M. R., & Yazdansetad, S. (2025). Molecular Characterization of Aminoglycoside-modifying Enzymes (AMEs)in

Aminoglycoside-Resistant Staphylococcus aureus: A Cross-sectional Study in Northeastern Iran. Iranian journal of pathology, 20(1), 118–125. https://doi.org/10.30699/ijp.2024.2038509.3342
21. Powell, L. M., Berisio, R., LaSala P. R., & Lukomski, S. (2026). The Complexity of erm-Mediated Resistance: Structural and Functional Perspectives From β-Hemolytic Streptococci." Molecular Microbiology, 126(1), 47–59. https://doi.org/10.1111/mmi.70078
22. Bakhati, S., Flores, M., Almaraz, K., Rigsby, M., Lewis, J., & Francis, K. (2022). A Battle Between Pathogens and Medicinal Chemistry: Tetracycline Generations and the Evolution of Resistance Mechanisms. Annals of Advanced Biomedical Sciences, 5(1), 000188. https://doi.org/10.23880/aabsc-16000188
23. Liang, S., Cai, W., Mao, R., Chen, M., Dai, X., Jin, X., & Kong, W. (2025). Three simple and cost-effective assays for AAC(6′)-Ib-cr enzyme activity. Frontiers in Microbiology, 16, Article 1513425. https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1513425
24. Park, C. H, Robicsek A, Jacoby, G. A, Sahm, D, Hooper, D. C (2006). Prevalence in the United States of aac(6′)-Ib-cr Encoding a Ciprofloxacin-Modifying Enzyme. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 50(11), 3953–3955. https://doi.org/10.1128/aac.00915-06
25. Ruiz, J., Pons, M. J., & Gomes, C. (2012). Transferable mechanisms of quinolone resistance. International journal of antimicrobial agents, 40(3), 196–203. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.02.011

## ЗАСТОСУВАННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ МЕТОДІВ В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

**[1]Козар В. В., [2]Середа В. О.**

*[1]Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, м. Харків, Україна*
*Кафедра клінічної фармакології*
*[2]Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №13» Харківської міської ради, м. Харків, Україна*

Ефективність фармакотерапії традиційно оцінювали за клінічними симптомами, фізикальними показниками та кінцевими результатами захворювання. Медицина сьогодні доповнює ці критерії об'єктивними лабораторними маркерами, які дозволяють визначити, чи досягає лікарський препарат своєї біологічної мішені, чи змінюється активність патологічного процесу та чи достатньою є експозиція препарату. Оцінка ефективності та безпеки фармакотерапії сьогодні спирається на концепцію персоніфікованої медицини. Застосування класичних біохімічних, імунологічних, гематологічних та інших лабораторних показників у поєднанні з високоінформативними омікскими технологіями дозволяє оцінювати відповідь на лікування на молекулярному рівні, прогнозувати терапевтичну ефективність, оцінювати безпеку терапії та запобігати розвитку побічних реакцій. Особливого значення набуває перехід від моделі «препарат → симптоми → результат» до моделі «мішень → фармакодинамічна відповідь → біомаркер → клінічний результат».

Сучасна фармакотерапія поступово переходить від оцінювання ефективності лікування лише за клінічними кінцевими точками до моніторингу