

ЕКБРЕГЧУМЕЫТАЫА І Ш М І С Ш FARMAKOLOGIA

Свіжак В.К., д.мед.н. Дейнека С.Є.

Буковинський державний медичний університет, Україна

СУЧАСНІ АЛЬТЕРНАТИВНІ НАПРЯМКИ ПОШУКУ НОВИХ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ

Останні десятиліття в усьому світі викликає тривогу не стільки **сам** факт антибіотикорезистентності, скільки швидкість її **розвитку** в патогенних **мікроорганізмів**. Так, у цей час високий ступінь резистентності **zareestrowаний** не тільки до антибіотиків, створених в 50-ті роки минулого **сторіччя**, ало **й до** створених усього 5-10 років тому! Інноваційні антибактеріальні препарати **выводиться** їм фармацевтичний ринок відносно рідко, и стійкість **до** них рочививається; чинники, дуже швидко. **Тому** в більшості **вимадкіи єдиним виходом** на **сьогоднішній** день є раціональне використання вже парних у **нашому арсеналі антибіотиків**, що дозволяє **лише частково отримувати ріст рспиетоитпоеті до них мікроорганізмів** і дао **можливість підгримувати хоча б мінімальну ефективність лікування численних Інфекційних апхворіонійііі**

Однак **проблему іроотаючої отііікііл і бактерій до антибіотиків неможливо роіі'хіати**чі тільки на **допомогою розробки нових препаратів**, що є по суті лише **модифікційимн традиційних - при нииниоиті дуже обмеженого числа** мішеней для **антибіотиків у бактеріальній клітині (пилим ни клітинну стінку, процеси ре-продукції, іжітеї білку, деякі липки метаболізму)** бактерії мають гігантський ар-шінал **вибору протидії**. **В зв'язку ні ібілі.ііітшмм ЧЙШій штамів бактерій, стійких до іігтнібіотікіи, новим и патогенами, що постійно н'малніютеи, в ТАКОЖ череп існуючу загрозу біоторнрнчму; ішчрілн необхідність «творенни принципово НОВИХ антибактеріальних препаратів, що миють кардинально інші механізми дії, відмінні від уже існуючих.**

Потенційним банком для створення таких нових ефективних протимікробних препаратів можуть стати геноміка, бактерії, що не культнвуютмш на штучних середовищах, бактеріофаги, а також мікроорганізми, що знаходяться И фазі спокою [1].

Так, розшифрування геномів сотень патогенних бактерій **значно розширило** галузь знань дослідників. У цей час геноміка використовується **для визначення** потенційно нових мішеней враження бактерій - ліганд-рецепторін.**онзіміМ** або шляхів метаболізму. Основна умова визначення мішеней - її несумісність **1а людськими** характеристиками, що гарантує при її враженні тільки зиищешш.**або** знешкодження самої бактерії. Однак, незважаючи на те, що на теперішній **час** було протестовано безліч потенційних мішеней, жоден з антибіотиків, розроблених ми

основі геноміки, так і не вийшов на ринок. Це, у першу чергу, пов'язано з тим, що враження мішеней не завжди викликає адекватну бактерицидну дію, та й сам процес перетворення отриманого з'єднання в лікарський препарат досить складний і трудомісткий. Отримані невдачі геноміки в сфері розробки протимікробних препаратів дещо зменшують ентузіазм дослідників, однак у довгостроковій перспективі наука про геноми й отримані в ході досліджень знання ще можуть бути з успіхом використані.

Бактерії здатні виробляти антибіотики, що вбивають або пригнічують розмноження конкурентів. Наприклад, стрептоміцин отримано з бактерій, вирощених на штучному живильному середовищі. На жаль, більшість видів бактерій не ростуть на штучних середовищах, що суттєво зменшувало спектр можливих мікроорганізмів-продуцентів антибіотиків. Однак, за допомогою технології рекомбінантної ДНК дослідникам вдалося з таких бактерій виділити фрагмент геному, відповідальний за синтез антибіотика, помістити його у вектор (наприклад, у штучну хромосому), який, у свою чергу, перенести в бактерію, що культивується на штучних середовищах, або інший антибіотикоутворюючий носій. Вказана технологія може суттєво розширити можливості створення нових антибактеріальних агентів. Однак і у цього підходу є свої недоліки: продуктивні фрагменти ДНК відкрити нелегко, але навіть після їх виявлення немає гарантії того, що фрагмент містить усі необхідні для виробництва антибіотика гени. Такий підхід, незважаючи на свій потенціал, поки також не привів до розробки нового протимікробного препарату.

Також потенційно ефективним способом отримання нових протимікробних препаратів є розробка антибактеріальних агентів на основі генів бактеріофагів. **ЛЗИН**, що виробляється фатами, руйнує клітинну оболонку бактерій, спричиняючи гіпотонічний лізис. Систематичне приймання лізинів не викликає резистентності бактерій, не нейтралізує антитіла й не призводить до токсичного шоку. У розробці антибіотиків також можуть задіяні інші малогеномні вірусні компоненти, такі як QP, фX174 і фаги Dna2:

Бактерії, що активно діляться, легко піддаються лікуванню антибактеріальними агентами. Водночас бактерії, які знаходяться в фазі спокою, виживають і по закінченні деякого часу, коли концентрація антибіотиків у крові падає нижче терапевтичного рівня, переходять в активний стан, у результаті чого спостерігаються рецидиви захворювання. Тому необхідною є розробка засобів для боротьби саме з такими мікроорганізмами. Перевага антибіотиків, ефективних щодо бактерій, які перебувають у стані спокою, полягає в істотному скороченні термінів лікування й зниженні рівня резистентності бактерій. До недоліків такого підходу можна віднести той факт, що в таких бактерій кількість мішеней може бути сильно обмеженою, оскільки порушена регуляція більшості їх генів. Тому на практиці можуть виникнути проблеми з розробкою антибіотиків, ефективних щодо цих бактерій.

Materialy X Międzynarodowej naukowej-praktycznej konferencji

Таким чином, терапевтично значима стійкість бактерій до існуючих антибіотиків, що є неминучим наслідком широкого клінічного застосування антимікробних препаратів, досягла такого рівня, що змінити ситуацію зможе тільки поява докорінно нових препаратів протимікробної дії, активних стосовно стійких мутантів. Потенційним арсеналом для створення таких нових ефективних протимікробних препаратів можуть стати геноміка, бактерії, що не культивуються на штучних середовищах, бактеріофаги, а також мікроорганізми, що знаходяться в фазі спокою.

Література:

1. Hu Y., Coates A. Nonmultiplying bacteria are profoundly tolerant to antibiotics // Handb. **Exp**l Ptarmacol. - 2012. - **V**; 211. - P. **99-119**. • ' "

«2 вояж»,»;