

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»
Кафедра фармакологии

Антибиотики: современная проблема производства и использования

Научный руководитель:

Ассист.

Известнова Лариса Александровна

Автор:

студент 3 курса лечебного факультета

Острожинский Ян Александрович

Минск, 2021

Цель и задачи научной работы

Целью данного научного исследования является изучение актуальных вопросов современного производства и использования антибиотиков.

Для решения данной цели ставились и решались следующие **задачи**:

1. Ознакомиться с современной литературой по терапии антибиотиками.
2. Выявить особенности появления антибиотикорезистентности и проблемы применения антибиотиков в терапии.
3. Изучить современные подходы к производству новых антибиотиков.

История антибиотиков

Антибиотики (АБ) – химиотерапевтические агенты, которые с середины XX века были мощным инструментом в клиническом лечении бактериальных заболеваний.

Термин *«антибиотики»* впервые был предложен американским микробиологом Селманом Ваксманом и его коллегами для описания химических веществ, вырабатываемых микроорганизмами и оказывающих антагонистическое действие на рост других микроорганизмов. Из него исключены синтетические противомикробные препараты (препараты серы) и биологические продукты немикробного происхождения, оказывающие антагонистическое действие на бактерии.

Хотя антибиотики были введены в клиническую практику только в середине прошлого века, использование микроорганизмов для лечения микробных инфекций в Древнем Египте, Греции, Китае и некоторых других местах мира хорошо задокументировано. Современная эра антибиотиков началась со случайного открытия пенициллина из фильтрата культуры гриба *Penicillium notatum* Александром Флемингом в 1928 году.

К сожалению, преимущества данной группы ЛС были потеряны в последующем **из-за повсеместного распространения** и **необдуманного использования**, которые привели к возникновению **резистентных к АБ штаммов**.

Антибиотикорезистентность

Антибиотикорезистентность (АБР) – феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества. Наличие АБР совместно с неконтролируемым использованием приводит к глобальным последствиям – снижению эффективности многих лекарственных средств и, как следствие, ведет к появлению трудноизлечимых, хронических инфекций и смерти.

Безусловно, АБР, кроме противостояния терапии, назначаемой человечеством, имеет более широкое значение для бактерий. Гены биосинтеза антибиотиков и гены АБР, возникшие миллиарды лет назад, задолго до клинического использования АБ, неразрывно связаны между собой.

Основная цель биосинтеза АБ бактериями – подавление роста или уничтожение конкурентов в целях захвата различных экологических ниш, богатых необходимыми ресурсами. В это же время АБР позволяет противостоять терапии инфекций человеком.

Виды антибиотикорезистентности

АБР бывает различных видов:

- *по происхождению:*
 - **природная** – отсутствие подавления роста в терапевтических концентрациях (разновидность природной – истинная, которая обусловлена структурой клетки)
 - **приобретенная** – модификация детерминант природной устойчивости:
 - ✓ снижение проницаемости внешних структур микроорганизма (тетрациклины, полимиксины, аминогликозиды);
 - ✓ маскировка или модификация мишени действия АБ (хромосомная резистентность);
 - ✓ инактивация антибиотика;
 - ✓ формирование метаболического "шунта";
 - ✓ активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс);
 - ✓ индукция экспрессии или появление новых форм ферментов биотрансформации и др;
- *по классовости:*
 - **параллельная** (внутри одного класса) – к нескольким представителям аминогликозидов, фторхинолонов, антибиотиков (эритромицин – олеандомицин, неомицин – канамицин)
 - **межгрупповая** – эритромицин-линкомицин;
 - **ассоциированная** – резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам более чем одного химического класса одновременно;
- *по локализации кодирующих генов:* хромосомные и плазмидные;
- *по субстратной специфичности:* пенициллиназы, цефалоспорины, β-лактамазы широкого и расширенного спектра действия.

Хронология изобретения антибиотиков и развития устойчивости к ним

- Пенициллины
- Макролиды
- Фторхинолоны
- Тетрациклины
- Карбапенемы



В 1946 году было 14% людей с резистентностью к пенициллину, в 1950 году – 59%. К 1990 годам уже **95% больничных штаммов устойчивы к данному антибиотику.**

Источник: Public Health England BBC

Рис. 1 – Хронология изобретения АБ и развития резистентности к ним.

Некоторые вопросы антибиотикотерапии

Проблемы АБ-терапии связаны, прежде всего, с развитием АБР, возникающей по следующим причинам.

▷ Прежде всего, это **некорректная терапия**:

- лечение проводится без учета чувствительности возбудителей к назначенному препарату;
- неправильный выбор доз, метод введения препарата, применением АБ в заниженных дозах при комбинированной терапии;
- позднее начало лечения, недостаточность продолжительности курса;

Также не всегда принимается во внимание возможность инактивации препаратов ферментными системами организма, связывания их белками крови и тканей, плохое проникновение препарата в очаг инфекции вследствие недостаточного кровоснабжения, образования биологического барьера (грануляционного вала, наличия фибринозных наложений и т.п.) вокруг очага инфекции, неблагоприятных условий всасывания при генерализованном капилляротоксикозе.

Существует и «*химиотерапевтическая резистентность макроорганизма*», когда отсутствие результатов лечения не связано с АБ, а определяется состоянием организма больного, снижением его реактивности.

Некоторые вопросы антибиотикотерапии

▷ **Эмпирическая терапия**, которая используется на первых этапах лечения бактериальных инфекций. Применение АБ широкого спектра представляет собой попытку «блицкрига» в лечении, попытку получить время на получение результатов лабораторного исследования по поводу АБР определенного штамма у пациента.

Применение этиотропных средств (на устранение причины болезни) обязательно должно сочетаться с активной патогенетической терапией (на устранение или подавление механизмов развития болезни).

▷ Отдельно стоит выделить **проблему промышленного использования АБ**. Их применение в с/х имеет за собой последствия. Например, АБ используют для профилактики заболеваний среди животных. Употребление мяса коров, птиц, «богатого» АБ, приводит к формированию АБР у человека.

Несоблюдение основных правил антибиотикотерапии и использования АБ в иных целях приводит к глобальным последствиям, вызываемыми **проблемой антибиотикорезистентности.**

Отсутствие/медленный поиск новых АБ усугубляет и без того тяжелую ситуацию применения АБ в терапии инфекций. Требуется применение новых технологий синтеза АБ.

В частности, с 2015 года в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного нового антибиотика.



Рис. 2 – Динамика регистрируемых в РФ антибактериальных препаратов.

Основы синтеза АБ

Современная проблема синтеза антибиотиков – найти такой антибиотик, который будет уничтожать бактерии и не будет токсичен для человека. Обычно синтез идет по нескольким направлениям таргетов.

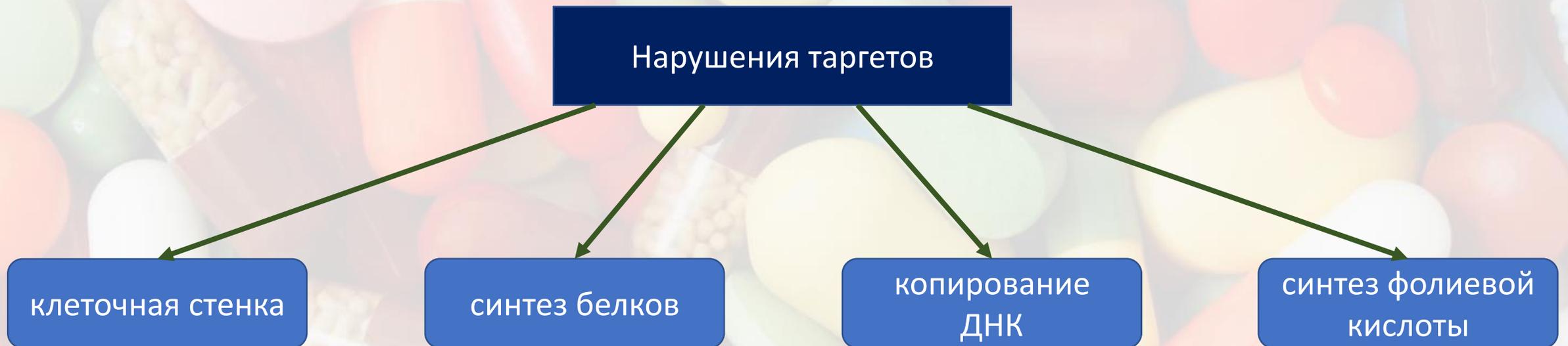


Рис. 3 – Схема основных таргетов для синтеза антибиотиков.

Как находили АБ на истоке антибиотикопроизводства?

Изначально применялась **платформа Ваксмана**. Использовалась почва, из которой выделялись культуры бактерий. Далее к каждой культуре подсеялись колонии известных патогенов. Через некоторое время проверяли колонии патогенов на торможение роста. Затем собирались продукты обмена почвенных бактерий и обнаруживали там то самое тормозящее вещество. Таким методом нашли около двух десятков АБ, которые используются и сейчас.

Большинство из почти 170 используемых на данный момент АБ представлены **химически модифицированными производными** нескольких природных соединений. Кроме того, если новых средств борьбы не найти, используется **комбинация нескольких веществ**. Совмещение нескольких АБ в одном препарате часто является выигрышным по причине более сложной выработки устойчивости ко двум веществам, нежели к одному.

Иногда оказывается, что **другие лекарства**, не оказывающие сами по себе влияния на микробов, **проявляют синергизм**, т.е. усиливают действие АБ. Например, *лоперамид* (препарат от диареи) нарушает работу мембраны бактерий, что позволяет *миноциклину* (АБ тетрациклинового ряда) лучше проникать внутрь.

Новая жизнь антибиотикосинтеза

В 90-х годах появилось новое направление в синтезе антибиотиков – *«от гена к лекарству»*. Обнаруживаются жизненно важные гены с белковыми продуктами, без которых бактерии не могут выживать, затем подбираются блокаторы данных генов.

Механический перебор может быть слишком затратным по времени. В последнее время ученые подходят к проблеме поиска с другого конца. Примером может служить недавнее исследование, в котором коллектив ученых из России и США обнаружили новый класс антибиотиков и его первого представителя – клебсазолицина.

Перед тем, как запустить поиск вещества при помощи искусственного интеллекта, необходимо изучить сам процесс синтеза АБ у бактерий, на котором и построен современный метод поиска АБ. У многих бактерий процесс синтеза АБ выглядит следующим образом:

1.Рибосома строит белок

1.Специальные ферменты модифицируют этот белок путем добавления различных функциональных химических групп, что приводит к разнообразию АБ.

1.В геноме бактерий гены собственно АБ и белков-модификаторов образуют скопления (кластеры). По некоторым данным это нужно, чтобы было удобнее переносить генную информацию об АБ другим бактериям единым кластером генов одновременно.

Рис. 4 – Схема синтеза АБ у бактерий

В этих скоплениях много похожих последовательностей, что позволяет искать их сразу во всей базе геномов. Отсюда вытекает современный 6-тистадийный процесс поиска (см. рис. 5).

В данном исследовании оказалось, что *клебсазолицин* ингибирует синтез белка, закрывая отверстие рибосомы, сквозь которое белок должен выходить наружу. Кроме того, он делает это **эффективнее**, чем аналогичные АБ, так как плотнее закупоривает канал.

Т.е. нельзя говорить об открытии принципиально нового механизма борьбы с бактериями, но можно — об обнаружении ранее неизвестного класса АБ. Что характерно, *клебсазолицин* имеет модульную структуру, отдельные участки его отвечают за самостоятельные функции. А это значит, что возможен **«антибиотический конструктор»** — можно **видоизменять те части молекулы, которые не отвечают за основную ее функцию**, чтобы, например, облегчить прохождение АБ в клетку, и таким образом создать несколько препаратов на одной основе.

1

- В интернет-базе данных отсеквенированных геномов бактерий ищем последовательности, похожие на уже известные гены антибиотиков

2

- Выбираем из найденных последовательностей наименее похожую на уже известные последовательность генов

3

- В «лошадку генной инженерии» (*E. coli*) подсаживаем интересующую нас последовательность кластера генов (вместе с белками-модификаторами). Она синтезирует наш исследуемый АБ

4

- Искомый АБ выделяют и исследуют на предмет структуры.

5

- Затем его апробируют на различных патогенных бактериях. Оценивают активность и механизм действия

6

- Оценивают структуру молекулы АБ с точки зрения влияния на активность вещества и влияние на таргеты бактериальной клетки

Рис. 5 – Схема современного процесса поиска новых АБ

Нейросети приходят на помощь

Сегодня для того, чтобы представить на рынке один новый медикамент, требуется минимум 10 лет и несколько миллиардов долларов. При этом вероятность, что этот препарат будет продаваться, составляет примерно 10%. Кроме того, создание нового лекарства, может быть, прервано на первых стадиях из-за небезопасности или неэффективности. В результате деньги будут потрачены впустую.

Искусственный интеллект (ИИ) открывает новые возможности, позволяя без труда справиться со сбором необходимой информации как во время создания препарата, так и в получении обратной связи от пациентов, а также:

- сократить сроки разработки ЛС;
- сократить риск при принятии решений о разработке новых ЛС и избежать неудач на поздних стадиях создания;
- создать модели виртуальных пациентов с определенными заболеваниями, на которых пытаться выявить эффективность лекарств;
- решить проблему роста устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к воздействию антибактериальных препаратов.

Эту проблему невозможно решить без анализа большого объема данных. Многие представители фармацевтической промышленности (западные, российские) осознали пользу от применения компьютерного моделирования и искусственного интеллекта.

Искусственные интеллекты не моделируют новый антибиотик, а находят уже существующие молекулы, которые не применялись ранее и эффект которых не был известен, что требует большой доказательной базы и огромного количества ресурсов. Яркий пример – российский алгоритм VarQuest за несколько часов выявил в 10 раз больше вариаций пептидных антибиотиков, чем многолетние исследования.

Значимо и исследование ученых из MIT. Они обучили ИИ на 2,33 тыс. молекул с известным эффектом, которую после тренировки перевели на общую библиотеку молекул. Он обнаружил крайне эффективное вещество – галицин, ингибитор ферментов киназ, изменяющий чувствительность клеточной мембраны к изменению кислотности среды, что приводит к гибели бактерии.

Канадские исследователи под руководством Элеизабет Калп обнаружили, что новый гликопептид *корбомицин* и хорошо известный *комплестатин* **предотвращают ремоделирование (разрушение) бактериальной клеточной стенки**, что приводит к торможению роста и размножения (своеобразная ловушка). Данная стратегия является принципиально новой и может помочь найти другие соединения с новыми механизмами действия.

Швейцарским исследователям удалось найти новый класс синтетических АБ, **препятствующих повышению степени непроницаемости бактериальных мембран**, делая даже грамотрицательные бактерии чувствительными к воздействию лекарственных препаратов.

В результате воздействия нового класса препаратов мембраны грамотрицательных бактерий теряют свои свойства — и бактерии отмирают. Новый тип антибиотиков был назван аббревиатурой «Ompta» (от английского «*Outer Membrane Protein Targeting Antibiotics*»).

Данные достижения могут сделать огромный прорыв в антибиотикотерапии.

Выводы

Устойчивые к антибиотикам инфекции являются серьезным бременем для здоровья и экономики многих стран, а также для пациентов и их семей.

При помощи современного подхода человечество может находить новые вещества, являющиеся сильными антибиотиками и не вызывающими резистентность у микроорганизмов. Огромный прорыв в поиске и синтезе таких антибиотиков может осуществить искусственный интеллект.

Следует помнить, что некорректная терапия антибиотиками, равно как и неконтролируемое применение в промышленности или ограниченное производство сильнодействующих антибиотиков с целью получения выгоды, может привести к глобальным последствиям.

The background of the image is a dense, overlapping collection of various pharmaceuticals. It includes numerous round tablets in shades of green, orange, pink, and yellow. There are also several capsules, some in two-tone colors like white and orange, and others in blue and white. Some of the capsules are partially open, showing small white granules inside. The overall appearance is that of a large quantity of diverse medications.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**