

Обзорная статья / Review article

УДК 579.61

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678>

## Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению

© Ю.П. Джигоев\*, В.И. Злобин\*, В.П. Саловарова\*\*,  
Л.А. Степаненко\*, О.Н. Рева\*\*\*, А.Ю. Борисенко\*,  
Н.П. Перетолчина\*, Ю.С. Букин\*\*\*\*

\* Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Российская Федерация

\*\* Иркутский государственный университет, г. Иркутск, Российская Федерация

\*\*\* Центр биоинформатики и компьютерной биологии, Университет Претории, ЮАР

\*\*\*\* Лимнологический институт СО РАН, г. Иркутск, Российская Федерация

**Резюме:** Открытие антибактериальных препаратов (АБП) в форме антибиотиков имеет почти 100-летнюю историю. За это время были отмечены как расцвет их эффективности против многих патогенных бактерий, так и современный период возникновения к ним множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). В данной обзорной работе проанализированы результаты исследований многих международных лабораторий, занимающихся разработкой как новых антибиотиков, так и других форм противобактериальных препаратов. Представлены современные подходы в области геномных, постгеномных и нанотехнологий, использование которых способствует созданию новых АБП. Благодаря этим технологиям уже получены первые результаты по использованию молекулярных пептидов, наночастиц в качестве АБП, литически действующих на мембрану бактерий. В последние годы в качестве АБП для борьбы с супербактериями вновь стали активно использоваться бактериофаги и их комбинации, получены данные об их способности лизировать патогены. Также проведен анализ результатов метаболомных исследований бактерий, на основе которых стало возможным создание чиповой конструкции – iChip, обеспечивающей высокопроизводительное культивирование бактерий в их естественной среде обитания, предоставляя доступ к «некультивируемым» микроорганизмам. В ряде исследований также на основе методов метаболомики представлены результаты идентификации «некультивируемых» микроорганизмов прямо из метабеномов. Этот подход позволяет далее их клонировать и экспрессировать в геномы протипированных бактерий. По мнению авторов, это позволяет быстро отбирать новые молекулы для открытия антибиотиков. Основным выводом данного обзора является необходимость исследований механизмов формирования у «супербактерий» как факторов МЛУ, так и их взаимодействия с клетками организма человека. В целом, учитывая обширные научные изыскания по созданию новых АБП, будущее в борьбе с «супербактериями» выглядит не столь угрожающим для человечества.

**Ключевые слова:** множественная лекарственная устойчивость, класс «супербактерий», антибиототики, антибактериальные препараты на основе наночастиц, пептидов, фагов, методы геномики, биоинформатики, метаболомики

**Благодарности:** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 17-415-380005.

**Информация о статье:** Дата поступления 12 августа 2019 г.; дата принятия к печати 25 ноября 2019 г.; дата онлайн-размещения 30 декабря 2019 г.

**Для цитирования:** Джигоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П., Степаненко Л.А., Рева О.Н., Борисенко А.Ю., Перетолчина Н.П., Букин Ю.С. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019. Т. 9. N 4. С. 665–678. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678>

# Analysis of the "superbacteria" issue and contemporary approaches to its solution

Yuri P. Dzhioev\*, Vladimir I. Zlobin\*, Valentina P. Salovarova\*\*,  
Lilia A. Stepanenko\*, Oleg N. Reva\*\*\*, Andrey Yu. Borisenko\*,  
Nadezhda P. Peretolchina\*, Yuri S. Bukin\*\*\*\*,\*\*\*\*\*

\* Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

\*\* Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation

\*\*\* Centre for Bioinformatics and Computational Biology, Department of Biochemistry,  
Genetics and Microbiology, University of Pretoria, South Africa

\*\*\*\* Limnological Institute SB RAS, Irkutsk, Russian Federation

**Abstract:** The discovery of antibacterial preparations (ABP) in the form of antibiotics has an almost 100-year history. During this time, both the flourishing of their effectiveness against many pathogenic bacteria and the currently emergence of multidrug resistance (MDR) to them have been noted. This review analyses the results of studies conducted by many international laboratories involved in the development of both new antibiotics and other forms of antibacterial drugs. Contemporary approaches are presented in the field of nanotechnology, genomic and postgenomic technologies with their application contributing to the creation of new ABPs. By virtue of these technologies, the first results have been obtained on the application of molecular peptides and nanoparticles in terms of ABPs, acting lytically on the bacterial membrane. In recent years, bacteriophage viruses and their combinations have again been actively used as ABPs to fight superbacteria, while data on their ability to lyse pathogens have been obtained. In addition, an analysis was provided of the results for bacteria metabolic studies provided for the creation of the iChip chip design for high-performance culturing of bacteria in their natural habitat, while opening the access to "uncultured" microorganisms. In a number of studies also based on metabolic methods, the results are presented for the identification of "uncultured" microorganisms directly from the metagenomes. This approach allows them to be further cloned and expressed into the genomes of the prototyped bacteria. According to the authors, this allows for rapid selection of new molecules for use as antibiotics. The main conclusion of this review consists in the necessity of studying the "superbacteria" formation mechanisms for both MDR factors and their interaction with the cells of the human body. In general, given the extensive scientific research on the creation of new ABPs, the future does not look so threatening to humanity in the fight against "superbacteria".

**Keywords:** multidrug resistance, "superbacteria" class, antibiotics, nanoparticle based antibacterial drugs, peptide-based antibacterial drugs, phage based antibacterial drugs, methods of genomics, bioinformatics, metabolomics

**Acknowledgments:** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research and Government of Irkutsk region, scientific project no. 17-415-380005.

**Information about the article:** Received August 12, 2019; accepted for publication November 25, 2019; available online December 30, 2019.

**For citation:** Dzhioev YuP, Zlobin VI, Salovarova VP, Stepanenko LA, Reva ON, Borisenko AYU, Peretolchina NP, Bukin YuS. Analysis of the "superbacteria" issue and contemporary approaches to its solution. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya* = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2019;9(4):665–678. (In Russian) <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678>

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы множественной лекарственной устойчивости бактерий к антибиотикам. В современном мире большую угрозу для здоровья людей несут инфекции, возбудителями которых являются бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Сегодня такие патогенные бактерии именуются «супербактериями» (в зарубежной научной литературе – «superbugs»). [1–3]. Их огромная численность, удивительная пластичность генетиче-

ского материала, а также способность обмениваться генетической информацией между совершенно разными видами открыли бактериям путь к бесконечной адаптации. Их количество и агрессивность возрастают, что становится глобальной проблемой не только здравоохранения, но практически всех государственных секторов, всего общества [4–6]. Считается, что появление и распространение высокорезистентных к антибиотикам бактерий спровоцировано интенсивным и длительным использованием и злоупотребле-

нием антибиотиками в человеческой, ветеринарной медицине и сельском хозяйстве. Прогнозное математическое моделирование это подтверждает: уровень использования антибиотиков бактериями существенно влияет на рост уровня их резистентности [7, 8].

В связи с этим многие страны приняли национальные планы действий по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам (УПП), которые в большей мере направлены на сокращение потребления антибиотиков на душу населения. Также в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла Глобальный план действий по устойчивости к противомикробным препаратам, который был утвержден в ходе 71-й сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций в 2016 г.<sup>1, 2</sup>

Весьма красноречивыми в оценке важности проблемы МЛУ являются результаты аналитического моделирования по критериям уровня потребления антибиотиков с течением времени и в разных странах. В этом исследовании были проанализированы тенденции и факторы потребления антибиотиков в период с 2000 по 2015 гг. в 76 странах, а также спрогнозировано общее глобальное потребление антибиотиков до 2030 г. [9]. В общем объеме потребления антибиотиков за этот период, выраженное в определенных суточных дозах (ОСД), увеличилось на 65 %. Наибольший вклад в увеличении ОСД внесли страны с низким и средним уровнем дохода, среди которых ведущими являются Индия (103 %), Китай (79 %) и Пакистан (65 %). Другая картина представлена в странах с высоким уровнем дохода (США, Франция, Италия), где при незначительном увеличении общего потребления антибиотиков ОСД снизился на 4 %. Особую обеспокоенность вызвало быстрое увеличение использования антибиотических соединений последней инстанции, таких как глицилциклины, оксазолидиноны, карбапенемы и полимиксины.

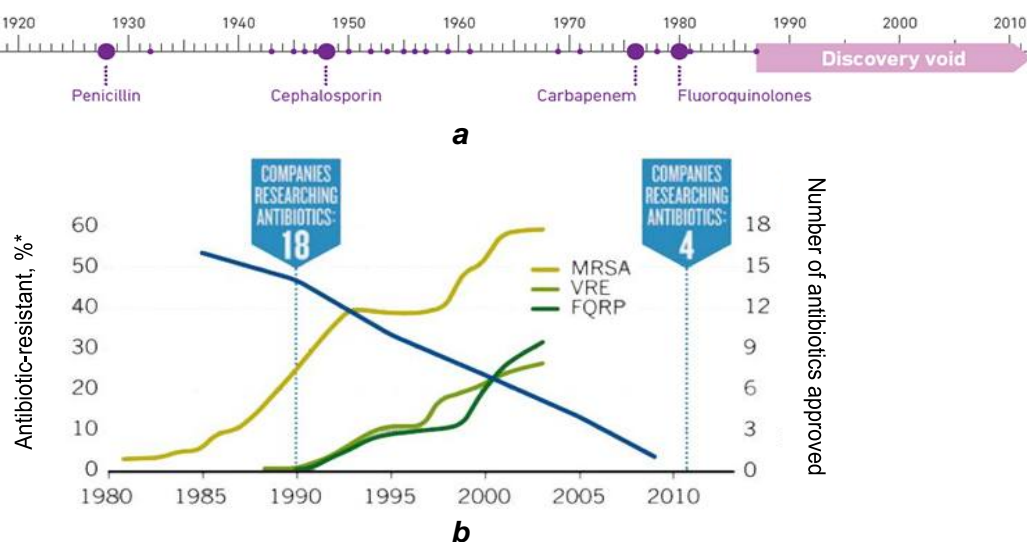
Другой, не менее важной проблемой в настоящее время в борьбе с супербактериями является резкое сокращение производства новых антибиотических препаратов. Большинство классов антибиотиков, используемых сегодня, были выявлены в период с 1940-го по конец

1960-х гг., который называли «золотым веком антибиотиков». Тогда же распространилось мнение, что инфекционные заболевания вскоре станут контролируемой проблемой общественного здравоохранения и будут сведены к минимуму [10]. Однако эта эйфория вскоре обернулась разочарованием, так как начиная с 1970-х гг. по настоящее время над человечеством нависла угроза вновь вернуться в эпоху до антибиотиков: за этот период появились бактерии, резистентные сразу к нескольким химически несхожим антибиотикам, что во много раз обострило ситуацию с лечением многих инфекционных заболеваний [11, 12]. Более того, за последние 30 лет не удалось открыть никаких новых классов антибиотиков, при этом спектр уже используемых антибиотиков сужается, что повышает шансы бактерий выработать к ним устойчивость. Об этом свидетельствуют как общий временной понижающий тренд интереса фармацевтических компаний производить новые формы антибиотиков, так и рост устойчивости бактерий к используемым антибиотическим препаратам. Уже почти 30 лет ничего не слышно о новых классах антибиотиков (рис. 1, а), а по мере увеличения количества бактерий с МЛУ падает интерес к поиску новых антибиотиков, число вводимых в клиническую практику препаратов стремится к нулю (рис. 1, б) [13].

Чтобы в еще большей степени осознать масштаб проблемы с супербактериями, стоит перечислить некоторые заболевания и статистику по ним за последние годы. В настоящее время более 2 млн жителей Северной Америки ежегодно заболевают инфекциями, связанными с устойчивостью к антибиотикам, что приводит к 23 000 смертей [14]. Эта цифра в странах Европы еще более значимая, где выявляется почти 700 тысяч случаев инфекций, связанных с МЛУ бактериальных патогенов, которые непосредственно приводят к более чем 33 000 смертельных случаев в год [15]. Несмотря на то что за период с 2000 по 2015 гг. использование антибиотиков человеком в среднем в мире увеличилось на 36 %, сегодня примерно 20 % смертей во всем мире связано именно с инфекционными заболеваниями. Эта ситуация еще более усугубляется, поскольку внутрибольничные инфекции стали основной причиной заболеваемости и смертности, из них более 15 % вызваны бактериальными патогенами с МЛУ [11]. По расчетам британских ученых, проводивших исследования по устойчивости к противомикробным препаратам, от антибиотикорезистентности будет умирать больше людей, чем от онкологических заболеваний и диабета вместе взятых [16]. В ряде масштабных исследований было показано, что при таком уровне развития МЛУ патогенных бактерий в мире ежегодная смертность к 2050 г. может достичь почти 10 млн человек (рис. 2).

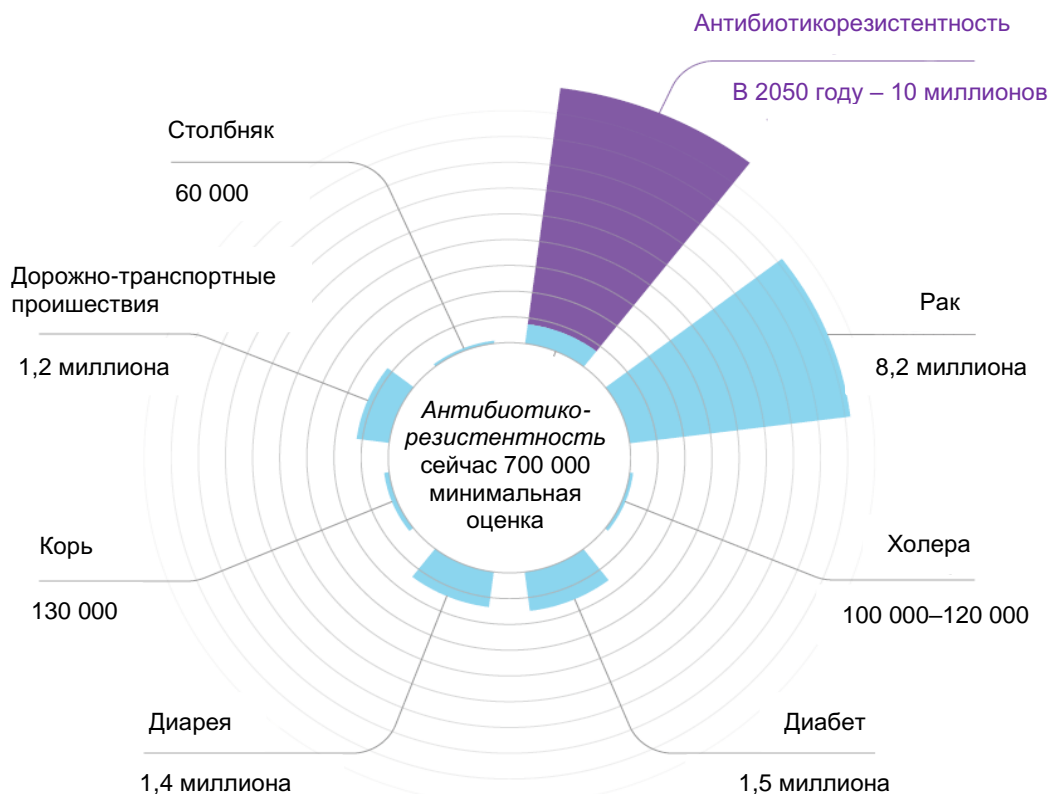
<sup>1</sup> World Health Organization (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Available from: [www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/](http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/) [Accessed 1th May 2017].

<sup>2</sup> United Nations (2016). Draft political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance. Available from: [https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM\\_GAEAD\\_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108\\_E.pdf](https://www.un.org/pga/71/wp-content/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108_E.pdf) [Accessed 27th June 2017].



**Рис. 1. Рост бактериальной антибиотикорезистентности [13]:**  
\* – процент клинических изолятов, устойчивых к антибиотикам;  
**MRSA** – метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*;  
**VRE** – ванкомицин-резистентные *Enterococcus*;  
**FQRP** – фторхинолон-резистентные *Pseudomonas aeruginosa*

**Fig. 1. Development of bacterial antibiotic resistance [13]:**  
\* – percentage of clinical isolates resistant to antibiotics;  
**MRSA** – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*;  
**VRE** – vancomycin-resistant *Enterococcus*;  
**FQRP** – Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*



**Рис. 2. Мировая смертность, прогнозируемая к 2050 г. [16]**

**Fig. 2. World mortality projected by 2050 [16]**

Чтобы в еще большей степени осознать масштаб проблемы с супербактериями, стоит перечислить некоторые заболевания и статистику по ним за последние годы. В настоящее время более 2 млн жителей Северной Америки ежегодно заболевают инфекциями, связанными с устойчивостью к антибиотикам, что приводит к 23 000 смертей [14]. Эта цифра в странах Европы еще более значимая, где выявляется почти 700 тысяч случаев инфекций, связанных с МЛУ бактериальных патогенов, которые непосредственно приводят к более чем 33 000 смертельных случаев в год [15]. Несмотря на то что за период с 2000 по 2015 гг. использование антибиотиков человеком в среднем в мире увеличилось на 36 %, сегодня примерно 20 % смертей во всем мире связано именно с инфекционными заболеваниями. Эта ситуация еще более усугубляется, поскольку внутрибольничные инфекции стали основной причиной заболеваемости и смертности, из них более 15 % вызваны бактериальными патогенами с МЛУ [11]. По расчетам британских ученых, проводивших исследования по устойчивости к противомикробным препаратам, от антибиотикорезистентности будет умирать больше людей, чем от онкологических заболеваний и диабета вместе взятых [16]. В ряде масштабных исследований было показано, что при таком уровне развития МЛУ патогенных бактерий в мире ежегодная смертность к 2050 г. может достичь почти 10 млн человек (рис. 2).

Для оценки степени вовлеченности патогенных бактерий в процесс формирования МЛУ американскими учеными было проведено специальное масштабное исследование по определению самых устойчивых среди них к используемым антибиотикам. В результате была выделена группа, представленная следующими бактериальными патогенами: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. – ESKAPE (по первым буквам их названий) [17]. Данные супербактерии способны образовывать биопленки, которые физически предотвращают действие клеток иммунного ответа «хозяина», а также антибиотиков [18].

В 2016 г. ВОЗ опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека [19]. Включенные в список ВОЗ бактерии, куда вошли все патогены ESKAPE, разделены на три группы по степени устойчивости и уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные (или иначе критический, высокий и средний уровень опасности соответственно). Например, такие патогены, как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeru-*

*ginosa*, *Enterobacteriaceae*, имеющие устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков, в том числе к карбапенемам и цефалоспорином третьего поколения (наиболее эффективные из имеющихся антибиотиков для лечения бактериальных инфекций), вошли в первую группу. В группу с высоким приоритетом включены патогены, устойчивые: к ванкомицину – *Enterococcus faecium* (VRE), *Staphylococcus aureus* (VRSA); метициллину – также *Staphylococcus aureus* (MRSA). Опасность среднего уровня (приоритет 3-го порядка) представляют собой *Streptococcus pneumoniae*, невосприимчивые к пенициллину, *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину, и другие.

Таким образом, очевидно, что растущая устойчивость патогенов к антибиотикам оказывает масштабное влияние на жизнедеятельность человека: арсенал методов лечения большого числа инфекций стремительно истощается, что связано с высоким риском смертности населения. В то же время поиск альтернативных способов приводит к увеличению расходов на здравоохранение, в том числе разработку новых антибиотиков [20]. Однако полагаться в решении этого вопроса только на рыночные механизмы нельзя, иначе столь нужные сегодня новые антибиотики появятся слишком поздно. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что необходимо наращивать темпы разработки новых лекарственных средств вне зависимости от требований рынка, иначе существующие антибиотики могут перестать справляться с заболеваниями, вызываемыми супербактериями. По их мнению, публикация списка подтолкнет правительства стран к принятию стратегий по стимулированию фундаментальных исследований и передовых разработок в области создания новых антибиотиков за счет инвестиций со стороны как организаций с государственным финансированием, так и частного сектора.

Современные биотехнологии, направленные на решение проблемы супербактерий. Угрожающая тенденция формирования новых вариантов супербактерий требует срочного поиска и создания новых антибактериальных препаратов с характеристиками, превосходящими предыдущие. И здесь выявляются две проблемы: с одной стороны, в большинстве исследований по-прежнему акцент делается на антибиотики, синтезируемые различными видами бактерий, с другой – крупные фармацевтические и биотехнологические компании сегодня с неохотой вкладывают средства в создание новых классов антибиотиков, потому что этот рынок стал рискованным и экономически относительно невыгодным. Эта ситуация сложилась, во-первых, из-за того, что ввиду высокой стоимости производство антибиотиков стало менее выгодным (чем лекарств других тера-

певтических категорий), поскольку национальные программы ограничивают их продажи из-за МЛУ супербактерий. Во-вторых, чтобы найти, разработать и выпустить на рынок новые антибиотики, особенно против граммотрицательных бактерий, требуются значительные капиталовложения и технические инновации. Кроме того, для проведения доклинических и клинических испытаний новых антибиотиков необходимы и большие временные затраты. В результате общее количество новых единиц ежегодно утверждаемых антибактериальных препаратов медленно снижается в течение последних двух десятилетий [21]. Как видим, с каждым годом эти две взаимосвязанные проблемы – расширение класса МЛУ бактерий и снижение разработки новых антибиотических препаратов, все более усугубляются. Поэтому крайне важно найти альтернативные способы лечения инфекций, особенно вызванных патогенами ESKAPE.

*Синтетические аналоги антибиотиков – наноантибиотики.* По названным выше причинам многие фармацевтические компании стали вкладывать больше финансовых средств в разработку противоинфекционных лекарств небактериальной природы, то есть других терапевтических категорий. Так, сегодня уже синтезируются различные варианты пептидомиметиков и полиаминовых соединений с клеточной селективностью и сильной антибактериальной активностью против MRSA. За счет использования геномных и пептидных библиотек бактерий был проведен анализ и скрининг гидрофобных пептидов с оценкой их антибактериального действия на патогены группы ESKAPE. Также стали проводиться исследования по созданию синтетических препаратов на основе наночастиц, и они рассматриваются как многообещающий способ преодоления терапевтических проблем инфекций, вызванных *S. aureus* [22]. В этом направлении значимыми являются разработки китайских ученых по созданию мультиантигенной нанотоксоидной вакцины на основе наночастиц, покрытых мембранами макрофагов, адаптированных для создания мощного иммунитета против патогенных *Pseudomonas aeruginosa* [23]. В качестве прямого и селективного ингибитора *S. aureus* предлагается использовать металлоорганическое соединение иридия(III), который по результатам экспериментальных исследований показал мощное бактерицидное действие [24]. Однако большинство разрабатываемых синтетических антибиотиков пока имеет ограниченное применение для неосложненных инфекций, или их используют в качестве экономической альтернативы в развивающихся странах. Но несмотря на эти ограничения, уже сформировался класс синтетических аналогов антибиотиков, которые стали входить в практику лечения амбулатор-

ных пациентов. Так, например, хинолоны в настоящее время являются третьим наиболее назначаемым антибиотиком для амбулаторных пациентов после макролидов и бета-лактамов, их антимикробный эффект прослеживается в образовании комплекса ДНК-гираза-хинолон-ДНК, который препятствует репликации и вызывает гибель как грамм-положительных, так и грамм-отрицательных бактерий [25]. Другой основной класс аналогов антибиотиков – макролиды, получают путем полусинтеза из эритромицина, который может включать как простые соединения (азитромицина), так и более сложные модификации (типа солитромицина). В перспективе можно разработать более 300 макролидов, что отражает важность этой синтетической платформы не только для облегчения синтеза, но и для увеличения разнообразия доступных антибиотиков [26].

*Вклад геномики в создание новых антибактериальных препаратов.*

Как уже было показано, после успеха золотого века антибиотиков наступил период, когда частота создания новых антибиотиков снизилась, но резко возросло количество бактерий с МЛУ. Потребность в стратегии создания новых классов антибиотических препаратов связана с эпохой геномики, когда была пересмотрена классическая парадигма поиска и разработки антибиотиков и сформированы новые высокотехнологичные платформы. Так, за период ранней геномики (1995–2004 гг.) и постгеномики (2004–2014 гг.) общее количество секвенированных микробных геномов увеличилось до 30 000 [27]. В этом контексте первая возникшая платформа была основана на сравнительной геномике, где новые мишени факторов антибиотикоустойчивости были идентифицированы из компьютерных баз расшифрованных геномов. Эти мишени могут также участвовать в механизмах формирования патогенности бактерий. Кроме того, через сравнение этих геномов с геномами «хозяина» можно изначально отклонить мишени, которые не являются исключительными для патогена. Здесь также можно оценивать и прогнозировать механизмы взаимодействия между лекарством и «хозяином», что может приводить к меньшему количеству терапевтических побочных эффектов при лечении.

Но и в этой области сегодня есть ряд ограничений. Хотя скрининг на основе мишеней подходит для обнаружения сильных ингибиторов указанных мишеней в геномах бактерий, все же здесь возникают проблемы, связанные с неспособностью лекарств достичь своей мишени из-за низкой проницаемости ими бактериальных мембран. В физиологическом отношении бактериальная клеточная стенка является очень эффективным барьером против большинства низкомолекулярных лекарств. Данные подходы отбора пока также несовершенны, по-

тому что не все мишени можно клонировать, очищать и включать в анализы скрининга *in vitro*. Кроме того, мишени из одного гена склонны к одиночным точечным мутациям, придающим устойчивость бактериям, при этом с большей вероятностью отбираются устойчивые мутанты [28]. Однако генетическое разнообразие еще больше усложняет скрининг на уровне отбора модельных организмов. В конечном счете приходится считать, что открытие антибиотиков остается сложной задачей, которую невозможно решить с помощью исключительно целевого подхода методами геномики. Тем не менее использование методов и подходов геномики вызвало стремление на более фундаментальном уровне понять физиологическую и генетическую природу бактерий, что будет иметь несомненные положительные последствия в развитии антимикробной терапии [29].

*Роль постгеномных технологий в разработке новых антибиотиков. Транскриптомные, протеомные и липидомные технологии.* Сегодня постгеномные технологии позволяют извлекать, обрабатывать и интерпретировать генетическую информацию бактерий из гораздо более высокого уровня их конструкции, таких как транскрипты (т.е. транскриптомика), белки (протеомика), липиды (липидомика) и т.д. Эти постгеномные технологические направления сформировали общую парадигму исследований в области живой материи, которую назвали омикс-технологиями. Сегодня влияние омикс-технологий в области обнаружения антибиотиков неоспоримы при определении новых целей и предоставлении информации о метаболизме и физиологии бактерий. Учитывая важность скрининга на платформах обнаружения антибиотиков, которые обсуждались до сих пор, эта парадигма должна стать основой будущих платформ. Однако сегодня ни транскриптомика, ни протеомика, ни липидомика еще не достигли высокопропускной способности скрининговых анализов на клеточном уровне, но они уже позволяют лучше понять механизм функционирования биомолекул при действии лекарственных средств на бактерию. Пока технологии оценки экспрессии генома распространяются на уровне транскрипта белков на биологические события в клетках популяции бактерий. Важно отметить, что применение омикс-технологии дает новую информацию о функциях различных генов как по отдельности, так и в комбинациях. Это приводит к обновлению существующих аннотаций и улучшению понимания метаболизма и физиологии бактерий на действие внешних факторов среды их обитания. Поскольку белки взаимодействуют с различными биомолекулами, включая ДНК и липиды, то уже разрабатываются специальные методы для исследования указанных взаимодействий на уровне метаболических процессов [30].

*От метаболомики к разработке новых биотехнологий для антибиотикотерапии.* Успехи в области метаболомики также дали новые и более глубокие знания о биологической реальности в процессах регуляции микробного метаболизма на основе использования аналитических методов, таких как хроматографические и ЯМР-методы. Поскольку реакция бактерий на антибиотики начинается быстро и охватывает множество путей, метаболомика хорошо подходит для выяснения их особого режима действия. Кроме того, можно сконструировать метаболические сети, которые агрегируют каталитическую активность (то есть ферменты) наряду с их кодированием и экспрессией (то есть генами и их транскрипционным и трансляционным контролем). На сегодняшний день описано уже более 50 метаболических сетей различных организмов, что привело к появлению новых подходов к обнаружению антимикробных мишеней [31]. На их основе стало возможным создание чиповой конструкции – iChip, которая позволяет обеспечивать высокопроизводительное культивирование видов бактерий в их естественной среде обитания, тем самым предоставляя доступ к «некультивируемым» микроорганизмам. Так, например, iChip использовался для сбора экстрактов из 10000 изолятов, из которых было показано, что новый вид бета-протеобактерий из нового рода, родственного *Aquabacteria*, продуцирует антибиотик, называемый тейксобактин, являющийся ингибитором синтеза пептидогликана. Тейксобактин в основном активен в отношении грамположительных патогенов, а его бактерицидная активность даже превосходит активность ванкомицина, при этом признаки механизмов устойчивости к нему пока отсутствуют [32]. Также методы метаболомики позволяют использовать другой подход, идентифицируя «некультивируемые» микроорганизмы прямо из метабеномов, которые затем могут быть клонированы и экспрессированы в геномы протипированных бактерий. Это позволяет избежать как этапа культивирования *in situ* и идентификации на iChip, так и задач по расшифровке условий, необходимых для роста бактерий, что позволяет быстро отбирать новые молекулы для открытия антибиотиков [33].

Еще одна сфера получения новой информации за счет метаболомных технологий сегодня развивается активно – исследование механизмов взаимодействия антибиотиков с человеческим микробиомом позволило выявить генные кластеры с антибиотическим потенциалом. Это хорошо иллюстрируется на примере, где колонизация *Staphylococcus lugdunensis* ингибирует присутствие штаммов *S. aureus*, предотвращая тем самым оппортунистические инфекции этого патогена. Этот эффект был связан с продукцией антибиотика lugdunin, ко-

торый относится к новому классу макроциклических тиазолидиновых пептидов. Он продуцируется *S. lugdunensis* и обладает бактерицидной активностью в отношении основных ESKAPE патогенов и, что важно, представляет сниженный риск развития у них резистентности [34].

Как видим, технологии, внедренные в эпоху постгеномики и метаболомики, внесли свой значимый вклад в исследования по поиску и разработке новых типов антибиотиков. Они в значительной степени основывались на новых постгеномных технологиях, позволивших создать такие инновационные конструкции, как iChip. Хотя большинство новых антибиотиков в поздней клинической разработке все-таки относятся к существующим классам, однако, парадигма сочетания скрининга на основе генных мишеней и клеток дает новые возможности для разработки усовершенствованных антибиотиков. Дополнительные возможности могут также возникнуть при пересмотре антибиотических соединений, разработка которых была прекращена на ранних стадиях. Примером тому является создание базы данных антибактериальных соединений – AntibioticDB (AntibioticDB.com), где представлены результаты исследований антибактериальных препаратов на всех этапах разработки, включая те, разработка которых была прекращена из-за проблем, возникших при клинических испытаниях. В этом случае исследование даптомицина, проявляющего бактерицидную активность против грамположительных микроорганизмов, является хорошим примером того, как соединение можно восстановить спустя почти 20 лет после отказа от него. Сегодня этот антибиотик стал «финансово более успешным» на внутреннем рынке антибиотических препаратов [35].

*Фаготерапия и ее возможности против superbактерий.* Как выше было показано, альтернативные методы лечения, которые в настоящее время используются в медицинской практике или находятся на стадии испытаний, включают использование новых модификаций антибиотиков, их комбинации или сочетания с адъювантами, а также разные варианты антимикробных пептидов, антибактериальных антител и наночастиц, которые применяются в качестве новых антибактериальных агентов. Однако бактерии группы ESKAPE имеют тенденцию становиться устойчивыми ко всем приведенным вариантам антибиотических препаратов благодаря не только естественному отбору МЛУ бактерий, но и горизонтальному переносу генов в другие чувствительные штаммы. Это требует постоянного мониторингового тестирования все новых комбинаций, результатом которого является бесконечный цикл этих исследований. Таким образом, можно сделать вывод, что антибиотики в комбинации или в новых структурно-функциональных модифика-

циях не всегда могут быть эффективными, поэтому существует необходимость в обширных исследованиях альтернативных стратегий. Так, новой альтернативной стратегией в борьбе с бактериями с МЛУ вновь могут стать давно забытые бактериофаги (фаги – терапевтические агенты, ранее широко использовавшиеся для лечения бактериальных инфекций). В эпоху золотого века антибиотиков фаготерапия уступила им первенство. Но сегодня, после того, как резко возросла устойчивость к противомикробным препаратам, интерес к фаговой терапии вновь возрождается. Бактериофаги, используемые для терапии, имеют много преимуществ: высокая специфичность к «хозяину», низкие дозы для лечения, быстрое размножение внутри «бактерий-хозяев». В отличие от антибиотиков преимущество использования фагов состоит в том, что они развивают новую инфекционность в бактериальных клетках и могут приобретать превосходство над ними, поскольку скорость мутации у них намного выше, чем у «хозяев», и в то же время они мутируют вместе со своими хозяевами [36]. Ряд исследований последних лет по применению технологии фаготипирования, проведенных *in vitro*, доказал эффективность использования бактериофагов в качестве антибактериальных агентов против биопленочных и планктонных клеток ESKAPE [37].

Комбинации фагов, действующих против различных видов бактерий или штаммов, являются достаточно действенным способом их подавления [38]. Сегодня в медицинской практике активно используются фаговые коктейли. Международные эксперты считают, что идеальный фаговый коктейль должен быть приготовлен с использованием фагов, принадлежащих к разным семействам или группам, имеющим широкий спектр «хозяев», большую адсорбционную способность к высоко-консервативным структурам клеточной стенки у бактерий. Использование таких фаговых смесей может уменьшить появление бактериальной популяции, устойчивой к отдельным фагам [39].

Важную лепту в эту сферу вносит геномная характеристика фагов, которая позволяет предсказать их «безопасность» при терапевтическом применении. Недавно в этой области предложен рабочий алгоритм отбора фагов-кандидатов, в котором основные контрольные точки геномного анализа детализированы для получения высококачественных фагов, исключая нежелательных кандидатов и тщательно оценивая геном фага на безопасность и загрязнение его последовательностей. Этот алгоритм разработан в соответствии со стандартами высокопроизводительного и качественного секвенирования вирусных геномов и апробирован на двух новых фагах, отвечающих всем критериям безопасности, которые и были представлены



для рассмотрения в качестве новых кандидатов антибактериальных препаратов [40]. Для дальнейшего преодоления существующих ограничений в использовании фагов для терапии также было предложено комбинировать их с антибиотиками. При данной комбинации синергетическое действие либо фага, либо антибиотика, или обоих вместе, проявляется более эффективно. Такое сочетание было апробировано на разрушении бактериальных биопленок, образуемых штаммами супербактерий *S. aureus* и *P. aeruginosa*, был показан эффект их действия, во много раз снижающий проявление факторов устойчивости. Так, сочетание фага PEV20 и антибиотика ципрофлоксацина проявило синергетический эффект *in vitro* против *P. Aeruginosa* [41]. В другом исследовании с использованием фага ОМКО1 на штаммы *P. aeruginosa* было показано изменение механизма устойчивости к нему бактерий, что в конечном итоге повысило их чувствительность к антибиотикам. Точно так же было исследовано синергетическое действие фагов и антибиотиков на поверхностные рецепторы ряда супербактерий, которое показало снижение уровня их вирулентности. Показательным является сочетанное действие фага ОМКО1 с цефтазидимом на успешное лечение вызванных *P. aeruginosa* осложнений у пациента, перенесшего операцию по замене дуги аорты [42]. Как видим, комбинирование создает достаточно беспроблемную ситуацию, при которой уничтожение бактерий происходит либо при воздействии на них фагов, либо антибиотиков. Но здесь еще многое надо исследовать, так как предлагаемый подход комбинированной терапии еще находится в состоянии незрелости, поскольку механизмы, участвующие в синергизме, до конца не изучены, а данные, полученные на моделях *in vivo*, недостаточны. Чтобы результаты были более убедительными, необходимы дальнейшие широкие исследования.

**Антимикробные пептиды в терапии инфекционных заболеваний.** Для борьбы с патогенами группы ESKAPE активно разрабатывается еще один перспективный подход – применение антимикробных пептидов (АМП), представляющих собой короткие положительно заряженные защитные олигопептиды «хозяина», продуцируемые всеми живыми организмами. Они проявляют широкий спектр активности против многих патогенных микроорганизмов с МЛУ, взаимодействуя с бактериальной клеточной мембраной и тем самым вызывая лизис бактериальных клеток. Кроме того, в отличие от обычных антибиотиков, АМП физически повреждают бактериальную клетку посредством электростатических взаимодействий, что затрудняет развитие у бактерий устойчивости к антибиотикам [43]. Учитывая критический статус патогенов группы ESKAPE, было предпринято

несколько попыток найти эффективные терапевтические препараты на основе АМП. На сегодня существует множество природных, а также биоинженерных АМП, которые проявляют *in vitro* антимикробные, антибиопленочные, противовоспалительные и ранозаживляющие способности с минимальной цитотоксичностью для организма хозяев [44]. Так, например, гистатин 5, природный катионный пептид слюны человека, проявляет сильную антибиопленочную активность *in vitro*, а также мощную бактерицидную активность ( $\geq 70\%$ ) против бактерий группы ESKAPE [45]. Аналогичным образом катионный пептид WLBU-2 и естественный АМП LL-37 продемонстрировали 90 %-ое ингибирование биопленки по сравнению с такими антибиотиками, как тобрамицин, ципрофлоксацин, цефтазидин и ванкомицин [46]. В 2017 г. было проведено исследование с человеческими рекомбинантными пептидами, полученными из AroB, оба пептида продемонстрировали эффективное в экспериментах *in vitro* заживление ран, противовоспалительные, антимикробные и антибиопленочные свойства против штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* [47]. Еще один пептид – HLR1r, производное белка человеческого молока лактоферрина, в очень низкой концентрации (5 мг/кг) проявляет антиинфекционную активность в отношении модели иссечения раны, инфицированной MRSA, у крыс. Пептид PT-13, полученный из семян и листьев неочищенного экстракта *Populus trichocarpa*, также продемонстрировал эффективную антибактериальную активность *in vivo* у зараженных *S. aureus* личинок *G. Mellonella* [48]. В другом случае синтетический аналог Feleucin-K3 показал, что он подавляет вызванную *P. Aeruginosa* бактериемию на мышинной модели с хорошей стабильностью и очень низкой цитотоксичностью [49]. Кроме того, эффективность пептидов может быть повышена путем объединения их с антибиотиками. Так был показан синергетический эффект при сочетании пептида A3-APO и антибиотика колистина при исследовании на модели мышей с бактериемией, инфицированных *K. pneumonia* [50]. Повышенная *in vitro* бактерицидная активность против *S. aureus* была обнаружена в случае, когда LL-37 (человеческий пептид кателицидин) находился в соединении с наночастицами золота. В этом случае наночастицы золота увеличивали локальную плотность положительных зарядов и массу пептида и тем самым усиливали бактерицидные свойства LL-37 [51]. К сожалению, несмотря на успешную антибактериальную эффективность *in vitro* и *in vivo*, многие АМП еще не прошли стадию клинических испытаний. Среди проблем, которые препятствуют эффективному использованию АМП *in vivo* – их цитотоксичность для клеток млекопитающих, склонность к деградации тканевыми протеаза-

ми, потеря активности при низких концентрациях соли или в присутствии белков плазмы и более высокие производственные затраты при получении. Для преодоления трудностей в разработке безопасного, стабильного и эффективного коммерческого продукта АМП необходимо более глубокое понимание их структуры и взаимодействия с бактериями и клетками организма человека. В целом, учитывая обширные исследования, проводимые на различных АМП против разных инфекционных агентов, будущее коммерческих рецептур на основе пептидов выглядит обнадеживающим.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антибиотикотерапия, когда-то считавшаяся решенной проблемой здравоохранения при лечении инфекционных заболеваний, вновь стала глобальной проблемой, требующей неотложных действий. Период разработки и использования в медицинской практике антибиотиков охватывает почти 100-лет с момента открытия их первых аналогов в начале XX в. до современных антибактериальных препаратов. В этот промежуток времени вписались как эпоха триумфа антибиотиков, так и последующая эра угрожающего роста бактерий с МЛУ. Возникновение класса супербактерий стало мощным стимулом для поиска новых направлений и подходов в борьбе с патогенами с МЛУ. Сформировались научные платформы, которые сегодня вносят существенный вклад в открытие новых классов антибиотиков. Особенно значимыми стали исследования по использованию геномных и постгеномных технологий, на базе которых сформировались омикс-технологии. Хотя некоторые авторы и считают, что платформы эпохи геномики и постгеномики не дали ожидаемых результатов в создании новых антибиотиков, важность извлеченных уроков все-таки не следует преуменьшать. Значительные технологические достижения с использованием постгеномных и омикс-технологий предоставили исследователям беспрецедентный доступ к биологическим процессам как в клетках, так и фагах и изменили парадигму исследования антибиотиков в контексте системной биологии и медицины. Несмотря на то что омические технологии не лежат в основе каких-либо антибактериальных препаратов, они доказали свою бесспорную ценность в качестве вспомогательного инструмента для обнаружения антибиотиков. Учитывая новизну различ-

ных омикс-технологий, нам еще предстоит полностью раскрыть их потенциал, представляется, что эти технологии имеют большую перспективу.

Важным является то, что многие ученые и медики вновь увидели в фагах альтернативу антибиотикам. Если на сегодняшний день мы имеем целый класс бактерий с МЛУ, то фаги благодаря механизмам коэволюции с бактериями никогда не утратят своей актуальности. За 100 лет они были детально изучены, признаны безопасными и стали незаменимым инструментом в генетике и биоинженерии, санитарной микробиологии и эпидемиологии, промышленности, медицине и даже в космической сфере (бактерии с профагом используют для оценки защиты обшивки космических кораблей от радиации). Большие исследовательские усилия были предприняты и предпринимаются для повышения эффективности использования как комбинаций антибиотиков с адъювантами, фагами, наночастицами, антимикробными пептидами, так и их поливариантных форм. Однако при разработке новых медицинских препаратов остаются достаточно серьезные ограничения в использовании их в качестве лекарств. Понимание же природы этих ограничений в сфере создания антибиотиков дает импульс к дальнейшей разработке, модификации новых терапевтических агентов или методов лечения для преодоления барьеров бактериальной резистентности. Создание единой методологии исследований для проверки эффективности тех или иных терапевтических противомикробных агентов в соответствии с четко определенными стандартами позволят надежно сравнивать полученные данные, представленные различными исследовательскими группами. Проведенные на этой базе клинические испытания позволяют раскрыть реальный потенциал их терапевтических эффектов при использовании в клинической практике. В любом случае растущая потребность в противобактериальных препаратах требует неустанных и непрерывных исследований по поиску и открытию новых биологических и химических соединений, а также их высокоспецифичных сочетаний, адаптированных для борьбы с супербактериями. Это расширит наши знания о биологических событиях, лежащих в основе инфекционных заболеваний, и, можно надеяться, приведет к созданию более эффективных терапевтических средств.

## REFERENCES

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(12):1057–1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
2. Ayukekbong JA, Ntemgwana M, Atabe AN. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;15(6):47. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
3. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening

the Global Response. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:549. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>

4. Collignon PJ, Conly JM, Andremont A, McEwen SA, Aidara-Kane A, et al. World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance from Food Animal Production. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(8): 1087–1093. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw475>

5. Adeniji F. Global analysis of strategies to tackle antimicrobial resistance. *International Journal Pharmacy Practice*. 2018;26(1):85–89. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12365>

6. Veeraraghavan B, Walia K. Antimicrobial susceptibility profile & resistance mechanisms of Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) priority pathogens from India. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;149(2):87–96. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_214\\_18](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_214_18)

7. Davies J, Davies D.. Origins and evolution of antibiotic resistance *Microbiol. Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2010;74(3):417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>

8. Arepyeva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, Lawson R, Kurylev AA, Balykina YE, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2017;8:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>

9. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(15):E3463–E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>

10. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2016;398:237–272. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_499](https://doi.org/10.1007/82_2016_499)

11. Rather IA, Kim B-C, Bajpai VK, Park Y-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2017; 24(4):808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>

12. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2). pii: E45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>

13. *Antimicrobial resistance*. Global Report on surveillance 2014. Available from: [https://www.who.int/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-2014\\_0430.pdf](https://www.who.int/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-2014_0430.pdf) [Accessed 10th October 2019].

14. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities*. US Department of Health

and Human Service; Atlanta, GA, USA : 2017. P. 1–40. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report.pdf> [Accessed 10th October 2019].

15. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(1):56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

16. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. The Review on Antimicrobial Resistance. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf) [Accessed 10th October 2019].

17. Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>

18. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Research International*. 2016;2016(2):1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>

19. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(3):318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

20. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>

21. Outtersson K. New Business Models for Sustainable Antibiotics, Chatham House. 2014. Available from: <https://ssrn.com/abstract=2397957> [Accessed 10th October 2019].

22. Muzammil S, Hayat S, Fakhar-E-Alam M, Aslam B, Siddique MH, Nisar MA, et al. Nanoantibiotics: Future nanotechnologies to combat antibiotic resistance. *Frontiers in Bioscience (Elite Ed)*. 2018;10:352–374.

23. Wei X, Ran D, Campeau A, Xiao C, Zhou J, Dehaini D, et al. Multiantigenic Nanotoxoids for Antivirulence Vaccination against Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Nano Letters*. 2019; 19(7):4760–4769. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01844>

24. Lu L, Liu LJ, Chao WC, Zhong HJ, Wang M, Chen XP, et al. Identification of an iridium (III) complex with anti-bacterial and anti-cancer activity. *Scientific Reports*. 2015;5:14544. <https://doi.org/10.1038/srep14544>

25. Bisacchi GS. Origins of the quinolone class

of antibacterials: An expanded "discovery story". *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(12): 4874–4882. <https://doi.org/10.1021/jm501881c>

**26.** Seiple IB, Zhang Z, Jakubec P, Langlois-Mercier A, Wright PM, Hog DT, et al. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature*. 2016; 533:338–345. <https://doi.org/10.1038/nature17967>

**27.** Land M, Hauser L, Jun SR, Nookaew I, Leuze MR, Ahn TH, et al. Insights from 20 years of bacterial genome sequencing. *Functional and Integrative Genomics*. 2015;15(2):141–161. <https://doi.org/10.1007/s10142-015-0433-4>

**28.** Brinster S, Lamberet G, Staels B, Trieu-Cuot P, Gruss A, Poyart C. Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens. *Nature*. 2009;458(7234):83–86. <https://doi.org/10.1038/nature07772>

**29.** Fields FR, Lee SW, McConnell MJ. Using bacterial genomes and essential genes for the development of new antibiotics. *Biochemical Pharmacology*. 2017;134:74–86. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.002>

**30.** Carneiro DG, Clarke T, Davies CC, Bailey D. Identifying novel protein interactions: Proteomic methods, optimisation approaches and data analysis pipelines. *Methods*. 2016;95:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.08.022>

**31.** Hoerr V, Duggan GE, Zbytnuik L, Poon KKH, Große C, Neugebauer U, et al. Characterization and prediction of the mechanism of action of antibiotics through NMR metabolomics. *BMC Microbiology*. 2016;16:82. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0696-5>

**32.** Nichols D, Cahoon N, Trakhtenberg EM, Pham L, Mehta A, Belanger A, et al. Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of "uncultivable" microbial species. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010;76(8):2445–2450. <https://doi.org/10.1128/AEM.01754-09>

**33.** Kolter R, van Wezel GP. Goodbye to brute force in antibiotic discovery? *Nature Microbiology*. 2016;1:15020. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2015.20>

**34.** Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature*. 2016; 535(7613): 511–516. <https://doi.org/10.1038/nature18634>

**35.** Farrell LJ, Lo R, Wanford JJ, Jenkins A, Maxwell A, Piddock LJ.V. Revitalizing the drug pipeline: AntibioticDB, an open access database to aid antibacterial research and development. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(9): 2284–2297. <https://doi.org/10.1093/jac/dky208>

**36.** Domingo-Calap P, Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(3):E66. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>

**37.** Jamal M, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, Hussain T, et al. Isolation, characterization and efficacy of phage MJ2 against biofilm

forming multi-drug resistant *Enterobacter cloacae*. *Folia Microbiologica (Praha)* 2019;64(1):101–111. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0636-x>

**38.** Chan BK, Abedon ST, Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiology*. 2013;8(6):769–783. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.47>

**39.** Villarroel J, Larsen MV, Kilstrup M, Nielsen M. Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014. *Viruses*. 2017;9(11):E328. <https://doi.org/10.3390/v9110328>

**40.** Philipson CW, Voegtly LJ, Lueder MR, Long KA, Rice GK, Frey KG, et al. Characterizing phage genomes for therapeutic applications. *Viruses*. 2018;10(4):188. <https://doi.org/10.3390/v10040188>

**41.** Chang RYK, Das T, Manos J, Kutter E, Morales S, Chan HK. Bacteriophage PEV20 and Ciprofloxacin Combination Treatment Enhances Removal of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Isolated from Cystic Fibrosis and Wound Patients. *AAPS Journal*. 2019;21(3):49. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0315-0>

**42.** Chan BK, Turner PE, Kim S, Mojibian HR, Elefteriades JA, Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Health*. 2018;2018(1): 60–66. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy005>

**43.** Parai D, Dey P, Mukherjee SK. Antimicrobial Peptides: An Approach to Combat Resilient Infections. *Current Drug Discovery Technologies*. 2019. <https://doi.org/10.2174/1570163816666190620114338>

**44.** Pfalzgraff A, Brandenburg K, Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:281. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00281>

**45.** Du H, Puri S, McCall A, Norris HL, Russo T, Edgerton M. Human salivary protein histatin 5 has potent bactericidal activity against ESKAPE pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7:41. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00041>

**46.** Paranjape SM, Lauer TW, Montelaro RC, Mietzner TA, Vij N. Modulation of proinflammatory activity by the engineered cationic antimicrobial peptide WLBU-2. *F1000Res*. 2013;8(2):36. <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-36.v1>

**47.** Gaglione R, Dell'Olmo E, Bosso A, Chino M, Pane K, Ascione F, et al. Novel human bioactive peptides identified in Apolipoprotein B: evaluation of their therapeutic potential. *Biochemical Pharmacology*. 2017;130:34–50. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.009>

**48.** Al Akeel R, Mateen A, Syed R, Al-Qahatani MS, Alqahtani AS. Alanine rich peptide from *Populus trichocarpa* inhibit growth of *Staphylococcus aureus* via targeting its extracellular domain of Sensor Histidine Kinase YycGex protein. *Microbial Pathogenesis*. 2018;121:115–122. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.010>

49. Xie J, Li Y, Li J, Yan Z, Wang D, Guo X, et al. Potent effects of amino acid scanned antimicrobial peptide Feleucin-K3 analogs against both multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*. *Amino Acids*. 2018;50(10): 1471–1483. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2625-4>

50. Otvos L, Ostorhazy E, Szabo D, Zumbur SD, Miller LL, Halasohoris SA, [et al.]. Synergy between proline-rich antimicrobial peptides and small molecule antibiotics against selected gram-

negative pathogens *in vitro* and *in vivo*. *Frontiers in Chemistry*. 2018;6:309. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00309>

51. Wang S, Yan C, Zhang X, Shi D, Chi L, Luo G, et al. Antimicrobial peptide modification enhances the gene delivery and bactericidal efficiency of gold nanoparticles for accelerating diabetic wound healing. *Biomaterials Science*. 2018;6(10): 2757–2772. <https://doi.org/10.1039/C8BM00807H>

### **Критерии авторства**

Джиоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П., Степаненко Л.А., Рева О.Н., Борисенко А.Ю., Перетолчина Н.П., Букин Ю.С. проанализировали литературные источники, обобщили имеющийся по данной теме материал и написали рукопись. Джиоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П., Степаненко Л.А., Рева О.Н., Борисенко А.Ю., Перетолчина Н.П., Букин Ю.С. имеют на статью равные авторские права и несут равную ответственность за плагиат.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Джиоев Юрий Павлович**,  
к.б.н., заведующий лабораторией  
молекулярной вирусологии и биотехнологий,  
НИИ биомедицинских технологий,  
Иркутский государственный  
медицинский университет,  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Российская Федерация,  
✉e-mail: alanir07@mail.ru

**Злобин Владимир Игоревич**,  
д.м.н., академик РАН,  
директор НИИ биомедицинских технологий,  
заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии и иммунологии,  
Иркутский государственный  
медицинский университет,  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Российская Федерация,  
e-mail: vizlobin@mail.ru

**Саловарова Валентина Петровна**,  
д.б.н., профессор, заведующая кафедрой  
физико-химической биологии,  
Иркутский государственный университет,  
664011, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5,  
Российская Федерация,  
e-mail: vsalovarova@gmail.com

### **Contribution**

Yuri P. Dzhioev, Vladimir I. Zlobin, Valentina P. Salovarova, Lilia A. Stepanenko, Oleg N. Reva, Andrey Yu. Borisenko, Nadezhda P. Peretolchina, Yuri S. Bukin analyzed the data, summarized the material and wrote the manuscript. Yuri P. Dzhioev, Vladimir I. Zlobin, Valentina P. Salovarova, Lilia A. Stepanenko, Oleg N. Reva, Andrey Yu. Borisenko, Nadezhda P. Peretolchina, Yuri S. Bukin have equal author's rights and bear equal responsibility for plagiarism.

### **Conflict of interests**

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.*

### **AUTHORS' INDEX**

**Yuri P. Dzhioev**,  
Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory  
of Molecular Virology and Biotechnology,  
Research Institute of Biomedical Technologies,  
Irkutsk State Medical University,  
1, Krasnogo vosstaniya St., Irkutsk 664003,  
Russian Federation  
✉e-mail: alanir07@mail.ru

**Vladimir I. Zlobin**,  
Dr. Sci. (Medicine), Academician of RAS,  
Director of the Research Institute  
of Biomedical Technologies,  
Head of the Department of Microbiology,  
Virology and Immunology,  
Irkutsk State Medical University,  
1, Krasnogo vosstaniya St., Irkutsk 664003,  
Russian Federation  
e-mail: vizlobin@mail.ru

**Valentina P. Salovarova**,  
Dr. Sci. (Biology), Professor,  
Head of the Department of Physical  
and Chemical Biology,  
Irkutsk State University  
5, Sukhe-Bator St., Irkutsk 664011,  
Russian Federation  
e-mail: vsalovarova@gmail.com

**Степаненко Лилия Александровна,**  
к.м.н., старший научный сотрудник  
лаборатории молекулярной вирусологии  
и биотехнологии,  
НИИ биомедицинских технологий,  
Иркутский государственный  
медицинский университет,  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Российская Федерация,  
e-mail: steplia@mail.ru

**Рева Олег Николаевич,**  
к.б.н., доцент кафедры биохимии,  
генетики и микробиологии,  
Центр биоинформатики и  
компьютерной биологии,  
Университет Претории (ЮАР),  
Претория 0002, Private Bag X20, Hatfield, 0028,  
Южно-Африканская Республика,  
e-mail: reva@mail.ru

**Борисенко Андрей Юрьевич,**  
ассистент кафедры микробиологии,  
вирусологии и иммунологии,  
Иркутский государственный  
медицинский университет,  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
e-mail: 89500720225@mail.ru

**Перетолчина Надежда Павловна,**  
ассистент кафедры микробиологии,  
вирусологии и иммунологии,  
Иркутский государственный  
медицинский университет,  
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Российская Федерация,  
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

**Букин Юрий Сергеевич,**  
к.б.н., старший научный сотрудник,  
Лимнологический институт СО РАН,  
664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3,  
Российская Федерация,  
e-mail: bukinyura@mail.ru

**Lilia A. Stepanenko,**  
Cand. Sci. (Medicine),  
Senior Researcher,  
Laboratory of Molecular Virology  
and Biotechnology,  
Research Institute of Biomedical Technologies,  
Irkutsk State Medical University,  
1, Krasnogo vosstaniya St., Irkutsk 664003,  
Russian Federation  
e-mail: steplia@mail.ru

**Oleg N. Reva,**  
PhD (Biology), Associate Professor,  
Department of Biochemistry,  
Genetics and Microbiology,  
Centre for Bioinformatics  
and Computational Biology,  
University of Pretoria  
Pretoria 0002, Private Bag X20, Hatfield 0028,  
South Africa,  
e-mail: reva@mail.ru

**Andrey Yu. Borisenko,**  
Postgraduate, Teaching Assistant,  
Department of Microbiology,  
Virology and Immunology,  
Irkutsk State Medical University,  
1, Krasnogo vosstaniya St., Irkutsk 664003,  
Russian Federation  
e-mail: 89500720225@mail.ru

**Nadezhda P. Peretolchina,**  
Teaching Assistant,  
Department of Microbiology,  
Virology and Immunology,  
Irkutsk State Medical University,  
1, Krasnogo vosstaniya St., Irkutsk 664003,  
Russian Federation  
e-mail: nadine1lenz@gmail.com

**Yuri S. Bukin,**  
Cand. Sci. (Biology),  
Senior Researcher,  
Limnological Institute SB RAS,  
3, Ulan-Batorskaya St., Irkutsk 664033,  
Russian Federation  
e-mail: bukinyura@mail.ru.