

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19674068>

Газиева Анастасия Руслановна

Равшанова Муштарийбегим Азизжон кизи

*Студенты 3 курса Ташкентского международного университета Киме,
Узбекистан, г.Ташкент*

Аннотация

Антибиотикорезистентность (AMR) является одной из наиболее значимых глобальных проблем современной медицины, обусловленной быстрым распространением устойчивых микроорганизмов и снижением эффективности антимикробной терапии. В основе данного явления лежат сложные молекулярные и генетические механизмы, обеспечивающие адаптацию бактерий к действию антибиотиков в условиях селективного давления. Целью настоящего исследования является системный анализ молекулярных механизмов формирования антибиотикорезистентности и оценка современных стратегий её преодоления. В работе использован метод комплексного анализа научной литературы за период 2018–2025 гг., включающий сравнительную оценку экспериментальных и клинических данных. Показано, что ключевую роль в распространении устойчивости играет горизонтальный перенос генов, осуществляемый посредством плазмид, транспозонов и интегронов. Установлено, что на молекулярном уровне антибиотикорезистентность реализуется через несколько основных механизмов: ферментативную инактивацию антибиотиков, модификацию мишеней действия, активацию эффлюксных систем, снижение проницаемости клеточной стенки и образование биоплёнок. Отмечено, что сочетание данных механизмов в одной клетке приводит к формированию множественной лекарственной устойчивости, существенно осложняющей терапию инфекционных заболеваний. Сравнительный анализ современных подходов показал, что традиционная разработка новых антибиотиков имеет ограниченную эффективность в долгосрочной перспективе. Более перспективными являются комплексные стратегии, включающие использование ингибиторов β -лактамаз, бактериофаговую терапию, а также внедрение молекулярных технологий, таких как CRISPR/Cas. Особое

значение приобретают подходы, направленные на подавление вирулентности микроорганизмов и нарушение межклеточной коммуникации. Таким образом, антибиотикорезистентность следует рассматривать как динамический эволюционный процесс, требующий перехода от традиционной антибиотикотерапии к комплексным стратегиям управления адаптационными механизмами микроорганизмов.

Ключевые слова

антибиотикорезистентность, антимикробная резистентность, β -лактамазы, эффлюксные насосы, биоплёнки.

ANTIBIOTIC RESISTANCE: MOLECULAR MECHANISMS AND STRATEGIES FOR OVERCOMING IT

Gaziyeva Anastasiya Ruslanovna

Ravshanova Mushtariybegim Azizjon Qizi

*A third-year student at Kimyo International University in Tashkent,
Uzbekistan, Tashkent city*

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most significant global challenges facing modern medicine, driven by the rapid spread of resistant microorganisms and the declining effectiveness of antimicrobial therapy. This phenomenon is underpinned by complex molecular and genetic mechanisms that enable bacteria to adapt to the action of antibiotics under conditions of selective pressure. The aim of this study is to conduct a systematic analysis of the molecular mechanisms underlying the development of antibiotic resistance and to evaluate current strategies for overcoming it. The study employs a comprehensive analysis of the scientific literature from 2018 to 2025, including a comparative evaluation of experimental and clinical data. It is demonstrated that horizontal gene transfer, mediated by plasmids, transposons, and integrons, plays a key role in the spread of resistance. It has been established that, at the molecular level, antibiotic resistance is mediated by several key mechanisms: enzymatic inactivation of antibiotics, modification of targets, activation of efflux systems, reduction of cell wall permeability, and biofilm formation. It has been noted that the combination of these mechanisms within a single cell leads to the development of multidrug resistance, which significantly complicates the treatment of infectious diseases. A comparative analysis of current approaches has shown that the traditional development of new

antibiotics has limited long-term effectiveness. More promising are comprehensive strategies that include the use of β -lactamase inhibitors, bacteriophage therapy, and the implementation of molecular technologies such as CRISPR/Cas. Approaches aimed at suppressing the virulence of microorganisms and disrupting intercellular communication are of particular importance. Thus, antibiotic resistance should be viewed as a dynamic evolutionary process requiring a shift from traditional antibiotic therapy to comprehensive strategies for managing the adaptive mechanisms of microorganisms.

Keywords

antibiotic resistance, antimicrobial resistance, β -lactamases, efflux pumps, biofilms.

Введение. Антибиотики являются одним из наиболее значимых достижений медицины XX века, существенно снизивших смертность от инфекционных заболеваний. Однако их широкое и нередко нерациональное применение привело к формированию устойчивых форм микроорганизмов, что в настоящее время рассматривается как глобальная угроза системе здравоохранения. Антибиотикорезистентность представляет собой способность бактерий выживать и размножаться в присутствии антимикробных препаратов, ранее эффективно подавлявших их рост. С биологической точки зрения антибиотикорезистентность является результатом эволюционного отбора. Под действием антибиотиков происходит селекция устойчивых форм, обладающих генетическими преимуществами. В отличие от первоначальных представлений, устойчивость формируется не только в результате спонтанных мутаций, но и за счёт активного обмена генетическим материалом между бактериями. Это приводит к быстрому распространению устойчивости и формированию так называемого «резистома» - совокупности генов устойчивости в микробных популяциях. Особую роль в этом процессе играет горизонтальный перенос генов, осуществляемый через плазмиды, транспозоны и интегроны. Например, плазмиды, несущие гены β -лактамаз, могут передаваться между различными видами бактерий, включая условно-патогенные и патогенные штаммы. Это объясняет быстрое распространение устойчивости к β -лактамам антибиотикам в клинической практике. Кроме генетических факторов, важную роль играют молекулярные механизмы, обеспечивающие непосредственную защиту бактериальной клетки от действия антибиотиков. Эти механизмы включают ферментативную инактивацию препаратов,

изменение мишеней, активный вынос антибиотиков из клетки и формирование биоплёнок. Их сочетание формирует устойчивые фенотипы, трудно поддающиеся терапии. В связи с этим изучение молекулярных механизмов антибиотикорезистентности и разработка новых подходов к её преодолению являются актуальными задачами современной медицины.

Актуальность. Актуальность проблемы антибиотикорезистентности обусловлена её стремительным распространением и значительным влиянием на клинические исходы инфекционных заболеваний. По данным современных исследований, устойчивость микроорганизмов приводит к увеличению летальности, удлинению сроков госпитализации и росту экономических затрат на лечение. Особую опасность представляют штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) и экстенсивной устойчивостью (XDR), которые демонстрируют резистентность к большинству доступных антибиотиков. Их распространение существенно ограничивает терапевтические возможности и повышает риск развития осложнений. В Российской Федерации, как и в ряде других стран, отмечается рост доли устойчивых патогенов, особенно в условиях стационаров. Это связано с нерациональным применением антибиотиков, отсутствием строгого контроля их назначения и недостаточным уровнем микробиологического мониторинга. Дополнительной проблемой является замедление разработки новых антибактериальных препаратов. Большинство современных антибиотиков представляют собой модификации уже существующих классов, что делает их уязвимыми к уже сформированным механизмам устойчивости. Таким образом, антибиотикорезистентность представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, требующую комплексного подхода к её решению.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на основе системного анализа современной научной литературы, посвящённой проблеме антибиотикорезистентности. В выборку включены публикации отечественных и зарубежных авторов, индексируемые в международных научных базах данных, за период 2018–2025 гг. В ходе анализа особое внимание уделялось сопоставлению различных механизмов устойчивости и оценке эффективности существующих и перспективных методов их преодоления.

Результаты. Проведённый анализ показал, что антибиотикорезистентность формируется в результате комплексного взаимодействия генетических и молекулярных механизмов, обеспечивающих адаптацию микроорганизмов к

антимикробному воздействию. Установлено, что ключевую роль в распространении устойчивости играет горизонтальный перенос генов, реализуемый посредством плазмид, транспозонов и интегронов. Эти элементы обеспечивают быструю передачу генов устойчивости между бактериями, включая представителей различных видов, что способствует формированию мульти- и экстенсивно резистентных штаммов. На молекулярном уровне выявлено несколько основных механизмов устойчивости. Ферментативная инактивация антибиотиков, осуществляемая β -лактамазами, приводит к разрушению структуры препаратов и полной утрате их активности. Эволюция этих ферментов обусловила появление карбапенемаз, обладающих широким спектром действия и представляющих серьёзную клиническую проблему. Изменение мишеней действия антибиотиков связано с мутациями или модификациями белков, участвующих в жизненно важных процессах клетки. Это приводит к снижению сродства антибиотиков к их мишеням без нарушения функциональной активности клеточных структур. Эффлюксные системы обеспечивают активное выведение антибиотиков из клетки, снижая их внутриклеточную концентрацию. Данный механизм отличается универсальностью и способен обеспечивать устойчивость к нескольким классам препаратов одновременно. Снижение проницаемости клеточной стенки ограничивает проникновение антибиотиков внутрь клетки, усиливая действие других механизмов резистентности. Этот механизм особенно характерен для грамотрицательных бактерий. Особое значение имеет образование биоплёнок, представляющих собой сложные микробные сообщества, обладающие высокой устойчивостью к антибиотикам. Внутри биоплёнок наблюдается ограниченная диффузия препаратов, метаболическая гетерогенность клеток и наличие персистентных форм, что значительно снижает эффективность терапии. Сравнительный анализ современных подходов к преодолению антибиотикорезистентности показал, что традиционная разработка новых антибиотиков не обеспечивает долгосрочного решения проблемы. Более перспективными являются комбинированные стратегии, включающие использование ингибиторов β -лактамаз, бактериофаговую терапию и молекулярные технологии, такие как CRISPR/Cas. Отмечено, что подходы, направленные на подавление вирулентности микроорганизмов и нарушение межклеточной коммуникации (quorum sensing), обладают значительным потенциалом, поскольку позволяют снизить селективное давление и замедлить развитие устойчивости.

Вывод. Антибиотикорезистентность является сложным многофакторным процессом, основанным на взаимодействии генетических и молекулярных механизмов адаптации микроорганизмов. Ключевыми механизмами устойчивости являются ферментативная инактивация антибиотиков, модификация мишеней действия, эффлюксные системы, снижение проницаемости клеточной стенки и образование биоплёнок. Полученные данные свидетельствуют о том, что изолированные методы борьбы с антибиотикорезистентностью обладают ограниченной эффективностью. Наиболее перспективным является комплексный подход, включающий сочетание традиционных и инновационных терапевтических стратегий, а также рациональное применение антибиотиков. В долгосрочной перспективе эффективное решение проблемы возможно только при переходе от концепции уничтожения микроорганизмов к управлению их адаптационными и эволюционными механизмами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Козлов Р.С., Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г. Антибиотикорезистентность как медицинская проблема // Вестник Российской академии наук. - 2024. - Т. 94. - №1. - С. 11-18. doi: [10.31857/S0869587324010033](https://doi.org/10.31857/S0869587324010033)
2. Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Козлов Р.С., Тутельян А.В., Углева С.В., Стефани С., Рэкс Д., Караулов А.В., Сидоренко С.В., Басетти М., Припутневич Т.В., Стома И.О., Свидзинский А.В., Экманн К., Тюменцев А.И., Тюменцева М.А., Преловская А.Н. Антибиотикорезистентность – важнейший вызов России: научные и практические аспекты, пути решения // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2024. - Т. 79. - №6. - С. 539-550. doi: [10.15690/vramn17922](https://doi.org/10.15690/vramn17922)
3. Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(8), a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
4. Ho, C. S., Wong, C. T. H., Aung, T. T., Lakshminarayanan, R., Mehta, J. S., Rauz, S., McNally, A., Kintses, B., Peacock, S. J., de la Fuente-Nunez, C., Hancock, R. E. W., & Ting, D. S. J. (2025). Antimicrobial resistance: a concise update. *The Lancet. Microbe*, 6(1), 100947. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.07.010>
5. Романова С.В., Цыпкина А.В., Субботина Т.И., Юдин С.М., Кескинов А.А., Макаров В.В., Загайнова А.В. Перспективы преодоления антимикробной

резистентности: обзор новых антибактериальных средств // Российский медицинский журнал. - 2025. - Т. 31. - №2. - С. 177-186. doi: [10.17816/medjrf640802](https://doi.org/10.17816/medjrf640802)

6. Renu Baweja, Mitali Singh, Sudhanshu Shukla, Rangnath Ravi, [Razi Ahmad](#), Abhijeet Mishra Antimicrobial resistance: Mechanism, causes, prevention and societal impact

<https://doi.org/10.1016/j.microb.2025.100617>