DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf678618 EDN: ZMZTNL

Обзор альтернативных средств антимикробной терапии

С.В. Романова[1], А.В. Цыпкина[1], Т.И. Субботина[1], С.М. Юдин[1], А.А. Кескинов[1], В.В. Макаров[1], А.В. Загайнова[1], Б.К. Романов[2]

[1] Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия;
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Резистентность к противомикробным препаратам — одна из самых сложных проблем мирового здравоохранения. В настоящее время наблюдается рост числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий на грани экономической и социальной катастрофы, в связи с чем необходим поиск альтернативных эффективных подходов к антимикробной терапии и профилактике. Наиболее перспективными альтернативными средствами антимикробной терапии являются антитела; бактериофаги и ферменты, полученные из бактериофагов; антивирулентные агенты; пробиотики и микробиом-модулирующие вещества; иммуностимуляторы; антимикробные пептиды, защищающие хозяина; наночастицы и липосомы и т. д. Комплексный подход к лечению инфекций без усугубления проблемы устойчивости к противомикробным препаратам предполагает сочетание этих альтернативных методов лечения со стратегиями сохранения эффективности существующих противомикробных средств.

Цель обзора — обобщить информацию о причинах и механизмах, лежащих в основе развития резистентности; ограничениях стандартных методов лечения; альтернативных методах лечения, способных бороться с развитием резистентности, их преимуществах и недостатках; а также о будущих задачах. Приведены сводные данные по альтернативным средствам антимикробной терапии, находящимся на разных этапах фармацевтической разработки.

Ключевые слова: альтернативные средства борьбы с бактериальной устойчивостью; моноклональные антитела; бактериофаги; антивирулентные агенты; антимикробные пептиды и белки; пробиотики и микробиом-модулирующие вещества; антибиотикорезистентность.

Как цитировать:
Романова С.В., Цыпкина А.В., Субботина Т.И., Юдин С.М., Кескинов А.А., Макаров В.В., Загайнова А.В., Романов Б.К. Обзор альтернативных средств антимикробной терапии // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 3. С. 236–249. DOI: 10.17816/medjrf678618 EDN: ZMZTNL

Рукопись получена: 16.04.2025 **Рукопись одобрена:** 23.05.2025 **Опубликована online:** 17.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/medjrf678618 EDN: ZMZTNL

Review of Alternative Antimicrobial Therapies

Svetlana V. Romanova[1], Anastasia V. Tsypkina[1], Tatiana I. Subbotina[1], Sergey M. Yudin[1], Anton A. Keskinov[1], Valentin V. Makarov[1], Angelica V. Zagainova[1], Boris K. Romanov[2]

[1] Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;
[2] The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a most challenging global public health problem. Today, the number of antibiotic-resistant bacterial strains has been increasing to the point of economic and social disaster. Thus, it is necessary to find alternative effective approaches to antimicrobial therapy and prevention. The most promising alternative antimicrobial therapies include antibodies; bacteriophages and bacteriophage-derived enzymes; antivirulence agents; probiotics and microbiome-modulating agents; immunostimulants; host-protective antimicrobial peptides; nanoparticles and liposomes, etc. A comprehensive approach to treating infections without exacerbating the antimicrobial resistance problem provides for combining these alternative treatments with strategies to maintain the efficacy of existing antimicrobial agents.

The review is aimed to summarize data on the causes and mechanisms underlying the development of resistance; limitations of standard treatments; alternative resistance-inhibiting treatments, their advantages and disadvantages; and future challenges. The paper presents summary of alternative antimicrobial agents at different stages of pharmaceutical development.

Keywords: alternative anti-resistance agents; monoclonal antibodies; bacteriophages; antivirulence agents; antimicrobial peptides and proteins; probiotics and microbiome-modulating substances; antibiotic resistance.

To cite this article:
Romanova SV, Tsypkina AV, Subbotina TI, Yudin SM, Keskinov AA, Makarov VV, Zagainova AV, Romanov BK. Review of Alternative Antimicrobial Therapies. *Russian Medicine.* 2025;31(3):236–249. DOI: 10.17816/medjrf678618 EDN: ZMZTNL

Submitted: 16.04.2025 **Accepted:** 23.05.2025 **Published online:** 17.06.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность к противомикробным препаратам — одна из наиболее сложных современных проблем мирового здравоохранения. Около 700 тыс. человек на планете ежегодно умирают из-за инфекций, которые вызваны микроорганизмами, устойчивыми к антибактериальным препаратам. К 2050 году показатель ежегодной смертности от бактерий с устойчивостью к антибиотикам может достичь 1,91 млн человек[1].

В настоящее время наблюдается рост числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Всемирная организация здравоохранения опубликовала обновлённый Список приоритетных бактериальных патогенов 2024 года, включающий 15 семейств антибиотикорезистентных бактерий, выделенных в группы критического, высокого и среднего уровней приоритетности [1, 2]. Среди них особенно выделяются грамотрицательные бактерии, устойчивые к антибиотикам последнего поколения; устойчивые к лекарствам *Mycobacterium tuberculosis* и другие патогены с высоким уровнем устойчивости, такие как *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Включение этих патогенов в список подчёркивает их глобальное влияние с точки зрения бремени на системы здравоохранения, а также актуализирует вопросы, касающиеся терапии и профилактики[2,3].

В настоящее время «перспективными альтернативными средствами антимикробной терапии являются: антитела, пробиотики, иммуностимуляторы, фотосенсибилизаторы, бактериофаги, фаголизины, антимикробные пептиды, антибиоплёночные соединения, ингибиторы помп множественной лекарственной устойчивости, иммуносупрессанты, вакцины, липосомные ловушки для токсинов» [3]. При этом поиск новых путей преодоления резистентности продолжается.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В ходе настоящего исследования применяли метод классического анализа отечественной и зарубежной литературы за 2010–2024 гг., основанный на актуальных данных по антибиотикорезистентности и альтернативных путях её преодоления.

Поиск научной литературы проводили в базах цитирования eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus, Web of Science по следующим ключевым словам: альтернативные средства борьбы с бактериальной устойчивостью, моноклональные антитела, бактериофаги, антивирулентные агенты, антимикробные пептиды и белки, пробиотики и микробиом-модулирующие вещества, антибиотикорезистентность.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СРЕДСТВА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Рост количества устойчивых бактериальных штаммов обусловил потребность в создании новых противомикробных средств для лечения инфекций [4]. Эпидемии и пандемии последних лет продемонстрировали, что инфекционные заболевания представляют глобальную угрозу для общественного здоровья, и это усиливает необходимость создания современных и эффективных противомикробных препаратов [5].

В настоящее время разработка новых антибактериальных препаратов осложнена несколькими факторами. Прежде всего большинство антибиотиков нацелены лишь на три ключевых прокариотических процесса: 1) биосинтез белка; 2) репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты; 3) биосинтез клеточной стенки бактерий [6]. Основные методы воздействия на данные мишени уже были найдены ранее. Более того, спонтанные мутации бактерий способны в кратчайшие сроки нивелировать результаты многолетних научных изысканий, значительно повышая риски и стоимость разработок. Дополнительную сложность создаёт тот факт, что для обнаружения даже одного нового антибиотика требуется скрининг около миллиона актиномицетов [7], что многократно повышает стоимость исследования.

Изучение новых терапевтических направлений стало насущной необходимостью в условиях растущей устойчивости к антибиотикам. Поскольку традиционные антибиотики не справляются с увеличивающимися микробными угрозами, учёные разрабатывают различные подходы: начиная от фаготерапии и антимикробных пептидов и заканчивая иммунотерапией и модуляцией микробиома [8]. Эти новые альтернативы открывают многообещающие возможности для решения насущной проблемы глобального здравоохранения, связанной с устойчивостью к антибиотикам, и дают надежду в борьбе с инфекционными заболеваниями[4].

Альтернативные средства антимикробной терапии, находящиеся на разных этапах фармацевтической разработки, представлены в Приложении 1.

---

[1] Устойчивость к противомикробным препаратам. В: Всемирная организация здравоохранения [Internet]. 2020. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance Дата обращения: 24.01.2025.

[2] Список приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ, 2024 г.: Бактериальные патогены, имеющие значение для общественного здравоохранения, для руководства исследованиями, разработками и стратегиями профилактики и контроля устойчивости к противомикробным препаратам. В: Всемирная организация здравоохранения [Internet]. 2024. Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461 Дата обращения: 31.01.2025.

[3] Эра антибиотиков: есть ли надежда на продолжение? В: Медицинский вестник. Информационный портал медработников Беларуси. Режим доступа: https://medvestnik.by/news/era-antibiotikov-est-li-nadezhda-na-prodolzhenie Дата обращения: 31.01.2025.

[4] 10 New Alternatives to antibiotics: alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. В: Yahoo.finance [Internet]. 2024. Режим доступа: https://finance.yahoo.com/news/10-alternatives-antibiotics-alternative-therapeutic-150657089.html Дата обращения: 24.01.2025.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА И ИХ КОМБИНАЦИИ

Моноклональные антитела — один из современных инструментов для лечения различных заболеваний, включая инфекционные. Перспективы их применения обусловлены такими свойствами, как гомогенность, селективность и более низкий потенциал перекрёстной реактивности[5].

Высокая специфичность моноклональных антител, особенно когда они нацелены на высоковариабельные антигены, такие как капсулы и О-антигены, сужает спектр их применения [9]. Однако прогресс в диагностике, позволяющий точно идентифицировать патоген, который вызывает инфекцию, помогает использовать моноклональные антитела в качестве новых терапевтических средств. Моноклональные антитела обладают исключительным разнообразием (до 10^{12} различных молекул), что значительно увеличивает вероятность обнаружения эффективных антибактериальных препаратов среди потенциальных кандидатов [10, 11].

Однако сложности механизма действия и процесса производства антибактериальных моноклональных антител влияют на то, что лишь немногие проходят клинические испытания, и на сегодняшний день только три из них получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединённых Штатов Америки: раксибакумаб[6] и обилтоксаксимаб[6] для лечения ингаляционной формы сибирской язвы [12], безлотоксумаб для профилактики рецидивирующих инфекций *Clostridium difficile* [9].

Согласно данным приложения 1, десять средств на основе антител и их комбинаций находятся на стадии клинической разработки. Причём восемь из них являются узконаправленными, поскольку нацелены на определённые патогены. В разработке находятся три перспективных лекарственных соединения против *S. aureus* — тозатоксумаб[6] (AR-301), сувратоксумаб[6] (AR-320) и 9MW1411, два против *P. aeruginosa* — Resp-X, панобакумаб[6] (AR-101), по одному против *Campylobacter jejuni* и *Escherichia coli* (LMN-101), против *Acinetobacter baumannii* (AR-401), против *Clostridioides difficile* (IM-01) и два антитела (CMTX-101 и TRL1068) против биоплёнок, состоящих из различных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Значимую перспективу имеют несколько разработок компании Aridis (США): тозатоксумаб[6] (AR-301), сувратоксумаб[6] (AR-320) и панобакумаб[6] (AR-101).

AR-301 защищает клетки хозяина от разрушения, опосредованного альфа-токсином, сохраняя иммунные клетки человека. Механизм действия AR-301 не зависит от профиля устойчивости к антибиотикам *S. aureus*, он активен против инфекций, вызванных как метициллин-резистентными *S. aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), так и метициллин-чувствительными *S. aureus*. Получены значимые данные двух фаз клинического исследования по оценке безопасности, фармакокинетики и эффективности однократной дозы AR-301 в качестве дополнительной терапии к стандартным антибиотикам у пациентов (n=174) с диагнозом «пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией лёгких, вызванной *S. aureus*»). Показано, что AR-301 хорошо переносится в общей популяции полного набора данных анализа. В популяции с микробиологически подтверждённым полным набором данных анализа (n=120) наблюдалась клинически значимая тенденция к излечению на 21-е сутки на уровне 11,3% (p=0,23) [12].

Подобно AR-301, AR-320 также нацелен на порообразующий α-токсин *S. aureus*. Основное показание — профилактика внутрибольничной пневмонии [13].

AR-101 эффективен в отношении клинических изолятов *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью. Препарат предназначен для дополнительной терапии первой линии пациентам реанимационных отделений с тяжёлым течением пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. В ходе второй фазы клинических испытаний AR-101 показал положительные результаты у пациентов с внутрибольничной пневмонией и пневмонией, связанной с искусственной вентиляцией лёгких[7].

Несколько исследований описывают случаи недостаточной эффективности наработанных антител, несмотря на обнадёживающие данные по безопасности в клинических исследованиях I фазы: ни гремубамаб[6] (MEDI3902), ни AR-105 не удовлетворяли первичной конечной точке в клинических исследованиях II фазы с участием пациентов с пневмонией, вызванной *P. aeruginosa* (NCT02696902) или NCT03027609[8] [14, 15].

Разработка лекарственных средств, которые могут конъюгировать с антителами, стала новым подходом таргетной терапии. Учитывая высокую специфичность антител, антитело-антимикробные конъюгаты (ААК) способны нацеливаться на бактерии с высокой селективностью [12]. Для конъюгатов антител характерна меньшая токсичность. В настоящее время существует несколько систематических обзоров по стратегии построения, эффекту внедрения и перспективам применения ААК [16, 17–19].

Фармацевтическая компания Roche (Швейцария) разрабатывает лекарственное средство DSTA4637A,

[5] Антибактериальные средства в клинической и доклинической разработке: обзор и анализ. В: Всемирная организация здравоохранения [Internet]. 2023. Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/9789240094000 Дата обращения: 24.01.2025.

[6] Здесь и далее: лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

[7] AR-101 (AERUMAB). В: Aridis Pharmaceuticals [Internet]. 2025. Режим доступа: https://www.aridispharma.com/ar-101/ Дата обращения: 27.01.2025.

[8] Adjunctive therapeutic treatment with human monoclonal antibody AR-105 (Aerucin®) in *P. aeruginosa* pneumonia. В: National Library of Medicine [Internet]. Режим доступа: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03027609 Дата обращения: 27.01.2025.

состоящее из моноклонального антитела к иммуноглобулину человека (IgG1), которое специфически связывается с тейхоевыми кислотами *S. aureus*; из нового антибиотика 4-диметиламинопиперидино-гидроксибензоксазинорифамицина (dmDNA31); из антибиотика класса рифампицина с *in vitro* минимальной ингибирующей концентрацией <10 нМ по отношению к MRSA и расщепляемого протеазой линкер валин-цитруллина, который обеспечивает высвобождение антибиотика внутри фагосом. Предлагаемый механизм действия включает связывание ААК и *S. aureus* поверхностным антигеном, приводящим к опсонизации бактерий, расщеплению линкера и высвобождению антитела в его активной форме. Длительное присутствие ААК из-за большого времени циркуляции таких молекул немедленно «помечает» эти бактерии для элиминации. В настоящее время в рамках первого этапа клинического исследования проводится оценка безопасности DSTA4637A [17–21].

БАКТЕРИОФАГИ

Антибактериальная активность бактериофагов реализуется через проникновение их генетического материала в бактериальную клетку, последующую репликацию в ней и разрушение клетки-хозяина. Высвободившиеся после лизиса фаговые частицы повторно инфицируют и лизируют новые бактериальные клетки, продолжая цикл инфицирования и разрушения до полной элиминации патогенов в очаге воспаления [22].

Фармацевтическая компания Armata Pharmaceuticals (США) разрабатывает в настоящее время три инновационных средства на основании бактериофагов.

AP-PA02 — это разработка, которая состоит из природных фагов *P. aeruginosa*, происходящих из различных семейств и подсемейств, нацеленных на несколько классов рецепторов. Совокупность подобранных фагов оказывает воздействие на патоген *P. aeruginosa* и может быть использована для лечения серьёзных респираторных инфекций, с акцентом на пациентов с муковисцидозом и бронхоэктазами без муковисцидоза[9]. AP-PA02 хорошо переносился, показал профиль возникновения нежелательных явлений при лечении, аналогичный плацебо. В клиническом исследовании II фазы AP-PA02 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости[10].

AP-SA02 является новым биологическим лекарственным средством, состоящим из природных литических фагов, которые нацелены на *S. aureus*. Вещество проявляет мощную антимикробную активность в отношении примерно 95% протестированных изолятов *S. aureus*, включая лекарственно-устойчивые изоляты (MRSA и ванкомицин-устойчивые *S. aureus*), а также обладает уникальным механизмом действия, оказывая независимый или синергетический эффект со стандартным лечением антибиотиками[11]. В настоящее время завершено клиническое исследование по оценке применения AP-SA02 у взрослых с бактериемией, вызванной *S. aureus*[12], а в августе 2022 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединённых Штатов Америки одобрило заявку по второму показанию — инфекции протезов суставов[13].

Лекарственное средство BX004 проходит клинические испытания эффективности и безопасности у пациентов с респираторными инфекциями *P. aeruginosa* при муковисцидозе, а также у пациентов с бронхоэктазами. В ходе клинических исследований Ib/IIa фазы установлена терапевтическая эффективность BX004 в отношении хронических лёгочных инфекций при муковисцидозе. Параллельно проводятся доклинические исследования по применению BX004 при бронхоэктазах. Экспериментальные данные *in vitro* установили активность BX004 в отношении устойчивых к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, включая способность проникать в биоплёнку и развивать необходимую эффективность с элиминацией возбудителя[14].

В 2023 году стартовало клиническое исследование I/IIa фазы VRELysin®, что стало очередным значимым этапом на пути к разработке ещё одного безопасного и эффективного средства фаготерапии для лечения бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, таких как инфекции, вызванные ванкомицин-резистентными энтерококками[15].

В настоящее время проводится клиническое исследование лекарственного средства EcoActive® на основе бактериофагов I/IIa фазы для оценки безопасности

[9] Positive topline results announced for multiphage therapeutic in cystic fibrosis. В: RareDiseaseAdvisor [Internet]. 2023. Режим доступа: https://www.rarediseaseadvisor.com/news/positive-topline-results-announced-multi-phage-therapeutic-cf/ Дата обращения: 05.02.2025.

[10] Ph 1/2 study evaluating safety and tolerability of inhaled AP-PA02 in subjects with chronic pseudomonas aeruginosa lung infections and cystic fibrosis (SWARM-Pa). В: ICH GCP [Internet]. Режим доступа: https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04596319?ysclid=m2sztpqm2d856860765 Дата обращения: 05.02.2025.

[11] AP-SA02. В: Armata Pharmaceuticals [Internet]. Режим доступа: https://www.armatapharma.com/pipeline/ap-sa02/ Дата обращения: 19.03.2025.

[12] Armata pharmaceuticals announces first patient dosed in phase 1b/2a 'diSArm' Study of AP-SA02 in adults with bacteremia due to *Staphylococcus aureus*. В: BioSpace [Internet]. 2022. Режим доступа: https://www.biospace.com/armata-pharmaceuticals-announces-first-patient-dosed-in-phase-1b-2a-disarm-study-of-ap-sa02-in-adults-with-bacteremia-due-to-staphylococcus-aureus Дата обращения: 19.03.2025.

[13] Armata Pharma gets FDA IND clearance for AP-SA02 in prosthetic joint infection. В: Nasdaq [Internet]. 2022. Режим доступа: https://www.nasdaq.com/articles/armata-pharma-gets-fda-ind-clearance-for-ap-sa02-in-prosthetic-joint-infection Дата обращения: 21.03.2025.

[14] BiomX reports second quarter 2022 financial results and provides business update. В: BiomX [Internet]. 2022. Режим доступа: https://ir.biomx.com/news-events/press-releases/detail/76/biomx-reports-second-quarter-2022-financial-results-and Дата обращения: 21.03.2025.

[15] Intralytix launches phase 1/2a phage therapy trial of Its VRELysin™ phage preparation, to assess safety and efficacy in healthy and VRE-colonized subjects. В: Intralytix [Internet]. 2023. Режим доступа: https://www.intralytix.com/article/115 Дата обращения: 21.03.2025.

и эффективности его перорального введения в отношении адгезивной инвазивной кишечной палочки у пациентов с неактивной болезнью Крона[16].

LBP-EC01 представляет собой инновационное средство на основе шести генетически модифицированных бактериофагов, разработанное компанией Locus Biosciences (США) для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *E. coli*, независимо от устойчивости к антибиотикам [23].

Две разработки российской компании «Микроген» — бактериофаг поливалентный очищенный против бактерий рода *Enterobacter* видов *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans* и бактериофаг ацинетобактер-синегнойный — получили разрешение на проведение клинического исследования для оценки безопасности и эффективности при хирургических инфекциях у пациентов. Данных о результатах проведённых исследований не найдено, в Государственном реестре лекарственных средств нет информации об окончании клинического исследования[17,18].

Российские исследователи также выявили два новых вида бактериофагов — антимикробных соединений природного происхождения, представляющих особый интерес в качестве потенциальных терапевтических агентов против энтерококковых инфекций: бактериофаг SSsP-1, принадлежащий к роду *Saphexavirus* семейства *Siphoviridae* (вирусы, поражающие прокариоты), и бактериофаг GVEsP-1 (род *Schiekvirus*) семейства *Herelleviridae* (вирусы, поражающие бактерии). В ходе экспериментов на лабораторных мышах установлено, что новые фаговые агенты обладают выраженной активностью против системных энтерококковых инфекций. Геномный анализ выявил наличие в структуре бактериофагов специфических последовательностей, кодирующих белки-ингибиторы бактериальной системы CRISPR-CAS, что повышает их вирулентность и эффективную колонизацию бактерий-хозяев. Полученные результаты подтверждают высокий клинический потенциал исследуемых бактериофагов[19].

АНТИВИРУЛЕНТНЫЕ АГЕНТЫ

Антивирулентные агенты представляют собой соединения, которые ингибируют активность бактериальных факторов вирулентности или проявление вирулентно-ассоциированных фенотипов бактерий. В качестве мишеней для подавления бактерий выбираются факторы вирулентности, определяющие ключевые этапы как острого, так и хронического инфекционного процесса: адгезины, токсины, система коммуникации бактерий, секреторные системы [24]. Антивирулентные препараты могут быть эффективны при лечении нозокомиальных, осложнённых и хронических инфекций в составе комплексной терапии и для профилактики [25].

ALS-4 обладает антивирулентными свойствами, ингибируя ключевой фермент в биосинтезе стафилоксантина, в основных MRSA, а также в штаммах *S. aureus*, обладающих промежуточной чувствительностью к ванкомицину, и метициллин-чувствительных *S. aureus*[20]. В настоящее время с положительным результатом завершилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором анализировали повышение дозы оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной и многократных возрастающих доз у здоровых добровольцев[21].

Эволюционная адаптация уропатогенных штаммов кишечной палочки привела к формированию специализированных вирулентных факторов, обеспечивающих адгезию к клеткам уроэпителия, выживаемость вне среды кишечника, модификацию гидрофобности поверхности клеток и развитие цитопатических эффектов [26].

Наиболее характерным бактериальным адгезином является FimH, продуцируемый уропатогенными штаммами кишечной палочки [27]. Свободная D-манноза в моче способна насыщать структуры FimH *E. coli* и впоследствии блокировать адгезию *E. coli* к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей. Это так называемое конкурентное ингибирование рассматривается как один из потенциальных механизмов предотвращения развития инфекций мочевыводящих путей [28].

---

[16] Безопасность и эффективность EcoActive в отношении инвазивной кишечной палочки, прикрепляющейся к кишечнику, у пациентов с неактивной болезнью Крона. В: ICH GCP [Internet]. 2023. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03808103?ysclid=m2t1xcswm5913619320 Дата обращения: 26.03.2025.

[17] РКИ № 460 (23.10.2012). В: Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=30f98233-5594-4823-aab4-fb177a6f302a&CIPermGUID=6fc30ee2-d810-48d0-82f8-7a17b18f35a4 Дата обращения: 31.03.2025.

[18] РКИ № 326 (16.06.2017). В: Государственный реестр лекарственных средств [Internet]. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=24bdc6f6-0122-4ca2-a4ea-d6c2b3477823&CIPermGUID=bfc5d1e0-ab9c-45cb-b02f-b3db1dc97125 Дата обращения: 31.03.2025.

[19] Российские учёные нашли замену антибиотикам при лечении энтерококковых инфекций. В: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации [Internet]. 2022. Режим доступа: https://minobrnauki.gov.ru/press-center/news/nauka/52412/ Дата обращения: 31.03.2025.

[20] Aptorum Group объявляет о подаче заявки на проведение клинических испытаний ALS-4, низкомолекулярного препарата перорального применения для лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MP3C). В: Интерфакс [Internet]. 2020. Режим доступа: https://www.interfax.ru/pressreleases/742317?ysclid=m9l1urbfzq584569503 Дата обращения: 21.02.2025.

[21] Клиническое испытание NCT05274802. В: ICH GCP [Internet]. 2022. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05274802 Дата обращения: 21.02.2025.

Разработанный фармацевтической компанией GlaxoSmithKline (Великобритания) GSK3882347 является фибрин D-маннозоспецифическим адгезином 1-го типа и проявляет свои антивирулентные свойства за счёт ингибирования FimH. GSK3882347 активен против *E. coli* и в рамках клинического исследования I фазы изучался для лечения неосложнённой инфекции мочевыводящих путей[22].

В Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи был разработан и зарегистрирован антивирулентный препарат фтортиазинон, демонстрирующий активность *in vitro* и *in vivo* против широкого спектра устойчивых патогенов: *Chlamydia* spp., *Salmonella enterica*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* [29–32]. Препарат представляет собой оригинальное соединение класса тиодиазинонов — 4-(3-этокси-4-гидроксибензил)-5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,3,4]-тиадиазин-2-(2,4-дифторфенил)-карбаксамид — с уникальной антибактериальной активностью. Фармакологическое действие фтортиазинона заключается в ингибировании аденозинтрифосфатазы системы секреции третьего типа — ключевого фактора вирулентности грамотрицательных бактерий, а также жгутикового аппарата[23].

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

Антимикробные пептиды и белки (АМПБ) представляют собой природные соединения, обладающие прямой активностью против широкого спектра патогенов, включая бактерии, грибы и вирусы. АМПБ могут выступать в роли хемоаттрактантов иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки) в очаге воспаления. Они также оказывают влияние на антигенпрезентирующие клетки, модулируя адаптивные Т-клеточные иммунные ответы [33, 34]. Антимикробное действие АМПБ в основном проявляется через два различных механизма: нацеливание на мембрану (бочкообразная и тороидальная модели, модель ковра) и разрушение и внутриклеточное действие путём воздействия на нуклеиновые кислоты, белки, органеллы или клеточную стенку; другим механизмом является внемембранное нацеливание [35]. АМПБ обладают различными механизмами действия и показаны при разных нозологиях, отдельные представители класса указаны в Приложении 1.

Exeporfinium chloride[6] (XF-73) представляет собой синтетическое производное дикатионного порфирина, обладающее высокой скоростью действия, выраженным бактерицидным эффектом и низкой склонностью к развитию бактериальной резистентности. Лекарственное средство планируется к применению для предотвращения послеоперационных стафилококковых инфекций в полости носа. XF-73 одинаково устойчив к ингибиторам синтеза клеточной стенки (β-лактамам, карбапенемам, гликопептидам и цефалоспоринам), ингибиторам синтеза белка (оксазолидинонам, макролидам и тетрациклинам), ингибиторам синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (фторхинолонам) и ингибиторам синтеза фолиевой кислоты [36]. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования [37].

Омиганан[6] (CLS001, MX-226) представляет собой синтетический индолицидин (кателицидин, выделенный из нейтрофилов крупного рогатого скота). Вещество действует путём деполяризации цитоплазматической мембраны, что приводит к клеточному разрушению и гибели бактерии. Он показал антибактериальную и противогрибковую активность в ряде доклинических и клинических исследований с хорошим профилем безопасности [38].

Рамопланин[6] (NTI-851) является гликолиподепсипептидным антибиотиком, который продуцируется грибами рода *Actinomycetes* spp. Его фармакологическое действие заключается в селективном связывании с липидом II — ключевым предшественником пептидогликана клеточной стенки бактерий. NTI-851 оказывает бактерицидное действие как на *C. difficile*, так и на другие грамположительные бактерии. Фармакокинетические особенности препарата (пероральный путь введения, отсутствие системной абсорбции и быстрая инактивация в крови) определяют его применение для терапии кишечных инфекций. Лекарственное средство находится в III фазе клинических испытаний для перорального лечения ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекции и во II фазе клинических испытаний для лечения *C. difficile* [39].

Мелиттин[6] — производное сращивания мелиттина/протамина мембранно-активного пептида, полученного из яда медоносной пчелы, — на данный момент проходит стадию доклинического исследования [40]. Разработанное средство проявляет сильную антибиоплёночную активность, ингибируя образование биоплёнки, а также в комбинации с антибиотиками вызывает гибель бактерий, производящих биоплёнку, таких как *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [41]. Вещество обладает потенциалом для применения в сочетании с колистиметатом натрия и имипенемом в отношении изолятов мультирезистентных *A. baumannii* [42].

Синтетический пептид, включающий три триптофановых остатка на С-концевой 17-аминокислотной эндогенной последовательности белка кининогена человека — DPK 060 (GKH17-WWW), проявляет противомикробное действие за счёт повреждения мембраны бактерий. Активен

[22] Клиническое испытание NCT05138822. В: ICH GCP [Internet]. 2025. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/nct05138822?ysclid=m2yrmvh3gd956668168 Дата обращения: 21.02.2025.

[23] Фтортиазинон. В: Медгамал [Internet]. Режим доступа: https://medgamal.ru/products/ftortiazinon/?ysclid=m2bk9hwdyb445479017 Дата обращения: 10.03.2025.

против *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *A. baumannii* при остром наружном отите и инфекциях при атопическом дерматите [43].

Брилацидин[6] (PMX-30063) представляет собой синтетический ариламидный фолдамер, структурно имитирующий катионный трипептид и воспроизводящий амфифильные свойства природных дефенсинов. Лекарственное средство демонстрирует широкий антимикробный спектр действия, включая активность против *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Serratia marcescens* [44]. Потенциальные показания к применению — острые бактериальные инфекции кожи и мягких тканей, а также оральный мукозит (NCT02324335, NCT01211470) [45].

AP138L-arg26 обладает множественными механизмами бактерицидного действия, включая разрыв мембраны и дисбаланс метаболизма. Препарат вызывает нарушение клеточной мембраны или стенки, встраиваясь в липидные бислои, изменяя текучесть мембраны и нарушая нормальный гомеостаз, что в дальнейшем приводит к утечке клеточных компонентов и гибели бактерий. Наличие нескольких механизмов снижает возможность развития резистентности к веществу. AP138L-arg26 обладает способностью проникать в клетки млекопитающих и уничтожать внутриклеточные бактериальные патогены, такие как *S. aureus* CVCC 546 в мышиных макрофагах RAW264. При этом антимикробная активность AP138L-arg26 сохранялась как в широком диапазоне концентраций солей, значений pH, температур, так и при воздействии пепсина [46]. Доклинические исследования, проводимые разработчиком, показывают обнадёживающие результаты [47].

Перспективной стратегией лечения инфекций MRSA является использование рибосомально синтезированных и посттрансляционно модифицированных пептидных антибиотиков, называемых лантибиотиками. Мутацин[6] 1140 (Mu1140) является пептидом, относящимся к антибиотикам класса лантибиотиков, и естественным образом продуцируется штаммом обычной бактерии полости рта *Streptococcus mutans* JH1140. Антибиотик рибосомно синтезируется и подвергается ферментативным посттрансляционным модификациям, что приводит к образованию четырёх лантиониновых колец. Механизм действия Mu1140 двоякий: он не только связывается с предшественником клеточной стенки, т. е. липидом II, подавляя синтез клеточной стенки, но и образует однородный комплекс вокруг бактериальной мишени, который разрушает бактериальную мембрану [48, 49].

Плектасин[6] NZ2114, разрабатываемый биотехнологической компанией Novozymes A/S (Дания), проходит доклинические испытания, в которых показывает высокую бактерицидную активность в отношении грамположительных патогенов. Вещество показало активность, сравнимую с пенициллином и ванкомицином, в отношении бактерий *Streptococcus pneumoniae*, оказывая бактерицидное действие на экспериментальных моделях пневмококкового перитонита и пневмонии[24].

ПРОБИОТИКИ И МИКРОБИОМ-МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Одним из весьма перспективных направлений изучения пробиотиков является возможность их использования для предотвращения развития и распространения антибиотикорезистентности. Современные исследования выявили многочисленные терапевтические эффекты пробиотиков, включая прямое подавление патогенов и модуляцию иммунного ответа. Пробиотические штаммы продуцируют различные антимикробные вещества (бактериоцины, органические кислоты, биосурфактанты, перекись водорода), эффективные против устойчивых грамположительных и грамотрицательных бактерий [50].

В Приложении 1 представлены агенты, модулирующие микробиом, три из которых являются живыми биотерапевтическими продуктами (один из них служит инактиватором антибиотика).

SER-155 — ферментированное микробиомное лекарственное средство, представляющее собой сообщество комменсальных бактерий, предназначенных для снижения риска желудочно-кишечных инфекций, бактериемии и реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов с ослабленным иммунитетом, включая пациентов, перенёсших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток[25].

VE303 также представляет собой бактериальный консорциум, состоящий из восьми хорошо охарактеризованных, непатогенных, нетоксигенных, комменсальных штаммов клостридий (5 штаммов из кластера *Clostridia* XIVa, 2 штамма из кластера IV и 1 штамм из кластера XVII), полученных из здоровых образцов стула человека и изготовленных из банков клональных клеток. В исследовании фазы Ia/b на здоровых добровольцах установлено, что VE303 безопасен и хорошо переносится во всех тестируемых дозах [51].

Высокая доза VE303 предотвращала рецидивы по сравнению с плацебо в клиническом исследовании II фазы среди взрослых участников с лабораторно подтверждённой инфекцией *C. difficile*. Для подтверждения

[24] Plectasin NZ2114 — Novel Microbial Agent. В: ClinicalTrials Arena [Internet]. Режим доступа: https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/plectasin/?cf-view Дата обращения: 07.02.2025.

[25] Seres Therapeutics announces FDA Clearance of IND for SER-155, an investigational microbiome therapeutic for the prevention of antibiotic-resistant bacterial infections and graft-versus-host disease (GvHD). В: Seres Therapeutics [Internet]. 2021. Режим доступа: https://ir.serestherapeutics.com/news-releases/news-release-details/seres-therapeutics-announces-fda-clearance-ind-ser-155 Дата обращения: 07.02.2025.

этих результатов будет проведено более крупное клиническое исследование[26].

MET-2 представляет собой живой биотерапевтический продукт, состоящий из 40 живых бактерий, непатогенных, нетоксигенных, комменсальных штаммов бактерий. Он обеспечивает инновационный терапевтический подход, созданный в качестве альтернативы трансплантации фекальной микробиоты для лечения рецидивирующих инфекций, вызванных *C. difficile*. MET-2 состоит из 40 живых бактерий, которые обычно обнаруживаются в пищеварительном тракте здорового человека [52]. В 2020 году было завершено клиническое исследование I фазы (NCT02865616) по лечению рецидивирующей *C. difficile* на основе MET-2 с положительным профилем эффективности и безопасности, запланированы следующие этапы [53].

Компания Theriva Biologics (США) разработала препарат SYN-004 — рибаксамазу (пероральный фермент бета-лактамазы), который планируется к применению вместе с внутривенными бета-лактамными антибиотиками для расщепления избытка лекарств в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. SYN-004 защищает микробиоту кишечника от изменений, уменьшая вредные последствия рецидивирующей *C. difficile*, колонизацию условно-патогенных микроорганизмов и снижая развитие устойчивости к антибиотикам в микробиоме кишечника. В 2016 году завершено клиническое исследование II фазы (NCT02563106), связанное с использованием SYN-004 для профилактики рецидивирующей *C. difficile* у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей [54]. В настоящее время реализуется клиническое исследование I фазы (NCT04692181), направленное на изучение профиля безопасности и переносимости пероральной формы SYN-004 [55].

ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА ХОЗЯИНА

Альтернативой традиционным антибиотикам выступают терапевтические стратегии, ориентированные на модуляцию иммунного ответа и других защитных механизмов хозяина [56].

Противодействие патоген-индуцированной иммунной модуляции с помощью терапии, направленной на хозяина, является перспективной вспомогательной технологией, поскольку эффект проявляется как против лекарственно-устойчивых, так и против чувствительных к лекарственным препаратам бактерий, а также потенциально спящих микобактерий [57].

В большинстве клинических исследований средства, направленные на хозяина, назначаются одновременно со стандартными антибиотиками, нацеленными на *M. tuberculosis*, либо при рифампицин-чувствительной или рифампицин-резистентной инфекции.

Наиболее изученным является доврамиласт[6] (CC-11050, AMR-634), который при дополнительном применении в сочетании с антибиотиком изониазидом у мышей и кроликов улучшал лёгочную патологию и снижал бактериальную нагрузку *M. tuberculosis* в лёгких в большей степени, чем только изониазид [58]. В настоящее время проводится исследование CC-11050 у пациентов с рифампицин-резистентным туберкулёзом [59].

Доврамиласт[6] является селективным ингибитором фермента PDE4, который подавляет продукцию фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 в макрофагах, снижая чрезмерную патологическую активацию иммунной системы *M. tuberculosis*. Средство прошло IIa фазу клинических испытаний для лечения туберкулёза (NCT02968927) и I фазу двухэтапного исследования для микобактерий (NTM), не связанных с туберкулёзом[5].

Российскими учёными из Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи (Москва) в качестве иммуномодулирующего препарата разрабатывается рекомбинантная противотуберкулёзная вакцина, состоящая из двух фьюжен-белков микобактериальных антигенов (Ag85A и ESAT6-CFP10), слитых с декстран-связывающим доменом, закреплённым на декстране. Адъювант вакцины представлен ДЭАЭ-декстраном и CpG-олигонуклеотидами (агонист рецептора TLR9) [60]. Экспериментальные исследования на двух моделях заражения (аэрозольного и внутривенного) продемонстрировали защитную эффективность вакцины против *M. tuberculosis* H37Rv. Наибольший эффект наблюдался при использовании вакцины в качестве бустера после первичной иммунизации вакциной против туберкулёза, приготовленной из штамма ослабленной живой бычьей туберкулёзной палочки (*Mycobacterium bovis*) [61]. В 2022 году была одобрена III фаза клинического исследования[27].

НАНОЧАСТИЦЫ И ЛИПОСОМЫ

Терапия на основе наноматериалов является многообещающим средством борьбы с бактериальными инфекциями, которые трудно поддаются лечению, обладая способностью обходить существующие механизмы, связанные с приобретённой лекарственной устойчивостью. Уникальный размер и физические свойства наноматериалов дают им возможность воздействовать на биоплёнки, преодолевая стойкие инфекции [62].

Свойства и размер наночастиц могут позволить им легко проникать через бактериальные мембраны

[26] VE303 for prevention of recurrent clostridioides difficile infection (RESTORATiVE303). В: National Library of Medicine [Internet]. Режим доступа: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06237452?term=NCT06237452&rank=1 Дата обращения: 07.02.2025.

[27] Клиническое испытание NCT04975737. В: ICH GCP [Internet]. Режим доступа: https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04975737 Дата обращения: 11.03.2025.

и нацеливаться на специфические биосинтетические и ферментативные пути. Наночастицы могут действовать против патогенов через различные механизмы, обладать антибактериальной активностью или действовать как средства доставки антибиотиков, которые могут переноситься с ними или внутри них. В этих случаях их называют нанобиотиками или наноантибиотиками. Металлические наночастицы могут оказывать токсическое воздействие на микроорганизмы, поскольку спсобны индуцировать выработку активных форм кислорода при определённых обстоятельствах, например под воздействием ультрафиолетового излучения [63].

Исследования, проведённые D. McShan и соавт., показали, что тетрациклин–Ag-НЧ (наночастицы серебра) и неомицин–Ag-НЧ при совместном применении оказывают мультипликативное влияние с точки зрения ингибирования роста *Salmonella typhimurium*. Значения минимальной ингибирующей концентрации, при которой останавливается рост 50% микроорганизмов, для тетрациклина–Ag-НЧ и неомицина–Ag-НЧ были определены на уровне 0,07 мкг/мл и 0,43 мкг/мл соответственно [64]. В работе U.H. Abo-Shama и соавт. антибиотики азитромицин, цефотаксим, цефуроксим, фосфомицин и хлорамфеникол были объединены с Ag-НЧ. Авторы показали, что синергетическое воздействие против *E. coli* было намного сильнее, чем при использовании антибиотиков по отдельности. В присутствии Ag-НЧ все антибиотики также проявляли синергетический эффект в отношении *Salmonella* spp. Совместное использование антибиотиков оксациллина и неомицина значительно повысило эффективность Ag-НЧ против *S. aureus* по сравнению с монотерапией [65].

Согласно исследованиям A.N. Brown и соавт., ампициллин-функционализированные Ag-НЧ оказывали синергетическое воздействие на многие штаммы *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* и метициллин-резистентный *S. aureus*, которые были устойчивы к антибиотикам [66].

Недавние исследования U.H. Abo-Shama и соавт. показали, что ZnO-НЧ (наночастицы оксида цинка) значительно повышают эффективность имипенема в борьбе с *K. pneumoniae* и *E. coli* [65]. Существует синергический эффект левофлоксацина против MRSA в сочетании с ZnO-НЧ. Этот эффект был дозозависимым [66].

Кроме того, S.S. Naqvi и соавт. исследовали антимикробную активность меди и наночастиц на её основе в сочетании с ципрофлоксацином и стрептомицином в отношении *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella oxytoca* [67]. S. Faisal с соавт. показали, что комбинация CuNP и NP на основе меди с имипенемом, меропенемом и ципрофлоксацином может повысить их активность до 0,5–3,0 раза [68].

Существуют и другие наночастицы, такие как Fe, Pt, Pd, Ba и Ti, которые обладают потенциалом для значительного повышения эффективности коммерческих антибиотиков за счёт синергетических эффектов [69, 70].

Сложности применения наночастиц заключаются в потенциально высокой токсичности, их синтез часто включает в себя сложные процедуры, а антимикробные механизмы действия неясны [71, 72].

Наноразмерные носители на основе липидов могут непосредственно воздействовать на мембрану бактериальной клетки и лизировать её, а также подавлять рост бактерий с помощью ряда механизмов. CAL02 — липосомальный агент, состоящий из холестерина и сфингомиелина и находящийся во II фазе клинического исследования, является многообещающей разработкой для контроля инфекций. Благодаря глобальным проявлениям устойчивости к антибиотикам антимикробные липиды, содержащиеся в наноносителях, могут стать новой альтернативой в борьбе с инфекционными заболеваниями [73].

Для атаки на клетки и ткани хозяина эффекторы вирулентности прикрепляются к клеточным липидным платформам. CAL02 имитирует эти платформы в очень стабильной манере. Эффекторы вирулентности связываются с CAL02 с более высокой аффинностью, чем с клетками. Таким образом, CAL02 действует как ловушка с высоким сродством [74].

CAL02 нейтрализует бактериальные порообразующие токсины, ферменты и токсин-эффекторные вирулентные придатки, которые играют жизненно важную роль в патогенных процессах, ответственных за развитие и тяжесть инфекций, таких как тяжёлая пневмония, бактериемия и сепсис [75].

CAL02 является неантибиотическим средством, новым антитоксином с уникальным механизмом действия. Этот агент состоит из смеси липосом, захватывающих бактериальные токсины, которые, как известно, нарушают регуляцию воспаления, вызывают повреждение органов и препятствуют иммунной защите. Проведённые доклинические исследования показали, что в сочетании с антибиотиками CAL02 значительно улучшает выживаемость у мышей с тяжёлой внебольничной пневмонией и бактериемией. Рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы было проведено с участием пациентов с тяжёлой пневмококковой внебольничной пневмонией [76].

AR-501 представляет собой ингаляционную форму цитрата галлия, которая действует как аналог железа, лишая бактерии этого микроэлемента[28]. В настоящее время исследуется влияние препарата на бактериальную инфекцию лёгких у пациентов с муковисцидозом[5].

[28] AR-501 (Gallium Citrate): Novel anti-infective for the growing problem of antibiotic resistance. В: Aridis Pharmaceuticals [Internet]. Режим доступа: https://www.aridispharma.com/ar-501/ Дата обращения: 14.02.2025.

Механизм действия AR-501 отличается от всех антибиотиков и эффективен против устойчивых к антибиотикам бактерий. Внутривенное введение галлия было признано безопасным и эффективным в недавнем клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с муковисцидозом. Ингаляционный AR-501 также хорошо переносился здоровыми взрослыми добровольцами (*n*=48) при всех повторных пяти еженедельных дозах и при всех протестированных дозах (6,4; 20 и 40 мг), серьёзных нежелательных явлений не наблюдалось[28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Борьба с устойчивыми к лекарствам бактериями вступает в новую фазу в связи с растущим числом исследований в области многообещающих методов лечения, не связанных с антибиотиками. Эти подходы обладают огромным потенциалом для борьбы с тревожным ростом устойчивости к антибиотикам, предлагая эффективную альтернативу традиционным методам лечения.

Разрабатываемые сегодня альтернативные препараты отвечают современным вызовам и направлены на подавление роста приоритетных бактериальных патогенов, соответствующих международной стратегии и спискам Всемирной организации здравоохранения. Можно сделать вывод о том, что около 68% общего количества разработанных в настоящий момент антимикробных средств влияют на группу мультирезистентных нозокомиальных патогенов ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.). Из них 34,6% показывают эффективность в отношении *S. aureus*, 23,1% — против *P. aeruginosa*, 15,4% — против *E. coli*, 7,7% — против ванкомицин-устойчивых *Enterobacteriaceae*, остальные (19,2%) оказывают воздействие сразу на несколько патогенов.

Таким образом, результаты проведённых исследований показывают перспективность дальнейших разработок альтернативных средств борьбы с антибиотикорезистентностью с целью поиска всё более активных соединений на основе АМПБ, моноклональных антител, антивирулентных агентов.

Однако новые методы лечения обладают сложным механизмом действия и для подтверждения их эффективности и безопасности необходимы обширные клинические исследования. Поэтому их внедрение в качестве стандартных подходов к лечению и профилактике требует тщательного рассмотрения. Необходим комплексный подход научного сообщества и регулирующих органов, позволяющий координировать и стимулировать рост количества подобных разработок.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Приложение 1. Альтернативные средства антимикробной терапии, находящиеся на разных этапах фармацевтической разработки.
doi: 10.17816/rmj678618-4344857

Вклад авторов. С.В. Романова — разработка концепции, написание рукописи — рецензирование и редактирование; А.В. Цыпкина, Т.И. Субботина — проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи; С.М. Юдин, А.А. Кескинов, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, Б.К. Романов — курирование данных, написание рукописи — рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Неприменимо (статья является описательным обзором литературы).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внешний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplement 1: Alternative antimicrobial agents at various stages of pharmaceutical development.
doi: 10.17816/rmj678618-4344857

Author contributions: S.V. Romanova: concept development, writing—review & editing; A.V. Tsypkina, T.I. Subbotina: investigation, formal analysis, writing—original draft preparation; S.M. Yudin, A.A. Keskinov, A.V. Zagainova, V.V. Makarov, B.K. Romanov: data curation, writing—original draft preparation. All the authors approved the manuscript (version for publication) and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring the proper consideration and resolution of any issues related to the accuracy and integrity of any part of the study.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interest: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this article.

Data availability statement: Not applicable (this article is a descriptive review).

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved external reviewer, member of the editorial board and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dzhioev YP, Zlobin VI, Salovarova VP, et al. Analysis of the "superbacteria" issue and contemporary approaches to its solution. Proceedings of Universities. *Applied Chemistry and Biotechnology.* 2019;9(4):665–678. doi: 10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678 EDN: JYFFNC

2. Shafaati M, Salehi M, Zare M. The twin challenges of longevity and climate change in controlling antimicrobial resistance. *J Antibiot (Tokyo).* 2024;77(7):399–402. doi: 10.1038/s41429-024-00730-6 EDN: ZNOYWS

3. Nazarov PA. Alternatives to antibiotics: phage lytic enzymes and phage therapy. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2018;(1):5–15. doi: 10.24075/vrgmu.2018.002 EDN: XQWGXR

4. Neubauer D, Jaśkiewicz M, Migoń D, et al. Retro analog concept: comparative study on physico-chemical and biological properties of selected antimicrobial peptides. *Amino Acids.* 2017;49(10):1755–1771. doi: 10.1007/s00726-017-2473-7 EDN: HHWFOV

5. Tsepelev VY, Lazareva IA, Gunov SV. Antimicrobial peptides — a modern alternative to antibiotics. *Modern Problems of Science and Education.* 2023;(3):104. doi: 10.17513/spno.32620 EDN: JDIGZA

6. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(6):423–435. doi: 10.1038/nrmicro2333

7. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):371–387. doi: 10.1038/nrd3975 EDN: YDTISH

8. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):239–251. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1

9. La Guidara C, Adamo R, Sala C, Micoli F. Vaccines and monoclonal antibodies as alternative strategies to antibiotics to fight antimicrobial resistance. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5487. doi: 10.3390/ijms25105487 EDN: ETJEHY

10. Briney B, Inderbitzin A, Joyce C, Burton DR. Commonality despite exceptional diversity in the baseline human antibody repertoire. *Nature.* 2019;566(7744):393–397. doi: 10.1038/s41586-019-0879-y

11. Lanini S, Milleri S, Andreano E, et al. Safety and serum distribution of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody MAD0004J08 after intramuscular injection. *Nat Commun.* 2022;13(1):2263. doi: 10.1038/s41467-022-29909-x EDN: ECONNN

12. Zurawski DV, McLendon MK. Monoclonal antibodies as an antibacterial approach against bacterial pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(4):155. doi: 10.3390/antibiotics9040155 EDN: QVMNQX

13. François B, Jafri HS, Chastre J, et al. Efficacy and safety of suvratoxumab for prevention of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia (SAATELLITE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2 pilot trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1313–1323. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30995-6 EDN: DGTUQR

14. Chastre J, François B, Bourgeois M, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of gremubamab (MEDI3902), an anti-Pseudomonas aeruginosa bispecific human monoclonal antibody, in P. aeruginosa-colonised, mechanically ventilated intensive care unit patients: a randomised controlled trial. *Crit Care.* 2022;26(1):355. doi: 10.1186/s13054-022-04204-9 EDN: CAWTEK

15. Ali SO, Yu XQ, Robbie GJ, et al. Phase 1 study of MEDI3902, an investigational anti-Pseudomonas aeruginosa PcrV and Psl bispecific human monoclonal antibody, in healthy adults. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(5):629.e1–629.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2018.08.004

16. Yu L, Shang Z, Jin Q, et al. Antibody-antimicrobial conjugates for combating antibiotic resistance. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(1):e2202207. doi: 10.1002/adhm.202202207 EDN: BQSOVT

17. Zhou C, Lehar S, Gutierrez J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of DSTA4637A: A novel THIOMAB™ antibody antibiotic conjugate against Staphylococcus aureus in mice. *MAbs.* 2016;8(8):1612–1619. doi: 10.1080/19420862.2016.1229722

18. Deng R, Zhou C, Li D, et al. Preclinical and translational pharmacokinetics of a novel THIOMAB™ antibody-antibiotic conjugate against Staphylococcus aureus. *MAbs.* 2019;11(6):1162–1174. doi: 10.1080/19420862.2019.1627152

19. Cavaco M, Castanho MARB, Neves V. The use of antibody-antibiotic conjugates to fight bacterial infections. *Front Microbiol.* 2022;13:835677. doi: 10.3389/fmicb.2022.835677 EDN: HEKPPG

20. Tvilum A, Johansen MI, Glud LN, et al. Antibody-drug conjugates to treat bacterial biofilms via targeting and extracellular drug release. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(23):e2301340. doi: 10.1002/advs.202301340 EDN: KHUGNH

21. Darbandi A, Abdi M, Dashtbin S, et al. Antibody-antibiotic conjugates: a comprehensive review on their therapeutic potentials against bacterial infections. *J Clin Lab Anal.* 2024;38(10):e25071. doi: 10.1002/jcla.25071 EDN: NXQCIA

22. Łusiak-Szelachowska M, Międzybrodzki R, Drulis-Kawa Z, et al. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J Biomed Sci.* 2022;29(1):23. doi: 10.1186/s12929-022-00806-1 EDN: WKSOBC

23. Kim P, Sanchez AM, Penke TJR, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to Escherichia coli (ELIMINATE): the randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(12):1319–1332. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00424-9 EDN: CXOLCC

24. Abaturov AE, Kryuchko TA. Inhibition of bacterial quorum sensing (general concept). *Zdorov'e rebenka.* 2019;14(1):54–59. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881 EDN: RQCVHS

25. Savitskii MV, Moskaleva NE, Zigangirova NA. Experimental pharmacokinetics, metabolism and tissue distribution studies fluorothiazinon, a of novel antivirulence drug. *Journal Biomed.* 2023;19(1):73–84. doi: 10.33647/2074-5982-19-1-73-84 EDN: RBEKKA

26. Liu H, Ma J, Yang P, et al. Comparative analysis of biofilm characterization of probiotic Escherichia coli. *Front Microbiol.* 2024;15:1365562. doi: 10.3389/fmicb.2024.1365562 EDN: VVYCPW

27. Sarshar M, Behzadi P, Ambrosi C, et al FimH and anti-adhesive therapeutics: a disarming strategy against uropathogens. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7):397. doi: 10.3390/antibiotics9070397 EDN: MOIMKD

28. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections — a narrative review. *Nutr J.* 2022;21(1):18. doi: 10.1186/s12937-022-00769-x EDN: WUSFRF

29. Bondareva NE, Soloveva AV, Sheremet AB, et al. Preventative treatment with Fluorothiazinon suppressed Acinetobacter baumannii-associated septicemia in mice. *J Antibiot (Tokyo).* 2022;75(3):155–163. doi: 10.1038/s41429-022-00504-y EDN: DEMGBU

30. Koroleva EA, Soloveva AV, Morgunova EY, et al. Fluorothiazinon inhibits the virulence factors of uropathogenic Escherichia coli involved in the development of urinary tract infection. *J Antibiot (Tokyo).* 2023;76(5):279–290. doi: 10.1038/s41429-023-00602-5 EDN: WJNICV

31. Tsarenko SV, Zigangirova NA, Soloveva AV, et al. A novel antivirulent compound fluorothiazinone inhibits Klebsiella pneumoniae biofilm in vitro and suppresses model pneumonia. *J Antibiot (Tokyo).* 2023;76(7):397–405. doi: 10.1038/s41429-023-00621-2 EDN: XJRTTK

32. Zigangirova NA, Nesterenko LN, Sheremet AB, et al. Fluorothiazinon, a small-molecular inhibitor of T3SS, suppresses salmonella oral infection in mice. *J Antibiot (Tokyo).* 2021;74(4):244–254. doi: 10.1038/s41429-020-00396-w EDN: AEQAFN

33. Iksanova AM, Arzumanian VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *Microbiology Independent Research Journal.* 2022;9(1):37–55. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55 EDN: OSJIOH

34. Mishra R, Panda AK, De Mandal S, et al. Natural anti-biofilm agents: strategies to control biofilm-forming pathogens. *Front Microbiol.* 2020;11:566325. doi: 10.3389/fmicb.2020.566325 EDN: BUYYLC

35. Bucataru C, Ciobanasu C. Antimicrobial peptides: Opportunities and challenges in overcoming resistance. *Microbiol Res.* 2024;286:127822. doi: 10.1016/j.micres.2024.127822 EDN: NXIJGX

36. Mangino JE, Firstenberg MS, Milewski RKC, et al. Exeporfinium chloride (XF-73) nasal gel dosed over 24 hours prior to surgery significantly reduced Staphylococcus aureus nasal carriage in cardiac surgery patients: Safety and

efficacy results from a randomized placebo-controlled phase 2 study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(7):1171–1173. doi: 10.1017/ice.2023.17 EDN: SMGADH

37. Rhys-Williams W, Galvin HM, Love WG. Screening of the novel antimicrobial drug, XF-73, against 2,527 Staphylococcus species clinical isolates. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1264456. doi: 10.3389/fcimb.2023.1264456 EDN: OJFJBM

38. Niemeyer-van der Kolk T, Assil S, Buters TP, et al. Omiganan enhances imiquimod-induced inflammatory responses in skin of healthy volunteers. *Clin Transl Sci.* 2020;13(3):573–579. doi: 10.1111/cts.12741 EDN: YDCWQM

39. Alshrari AS, Hudu SA, Elmigdadi F, Imran M. The urgent threat of Clostridioides difficile infection: a glimpse of the drugs of the future, with related patents and prospects. *Biomedicines.* 2023;11(2):426. doi: 10.3390/biomedicines11020426 EDN: QOXVMO

40. Lima WG, Batista Filho FL, Lima IP, et al. Antibacterial, anti-biofilm, and anti-adhesive activities of melittin, a honeybee venom-derived peptide, against quinolone-resistant uropathogenic Escherichia coli (UPEC). *Nat Prod Res.* 2022;36(24):6381–6388. doi: 10.1080/14786419.2022.2032047 EDN: MWCVOM

41. Yang H, Ma R, Chen J, et al. Discovery of melittin as triple-action agent: broad-spectrum antibacterial, anti-biofilm, and potential anti-quorum sensing activities. *Molecules.* 2024;29(3):558. doi: 10.3390/molecules29030558 EDN: JPTBEQ

42. Mirzaei R, Alikhani MY, Arciola CR, et al. Prevention, inhibition, and degradation effects of melittin alone and in combination with vancomycin and rifampin against strong biofilm producer strains of methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis. *Biomed Pharmacother.* 2022;147:112670. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112670 EDN: VDKKDM

43. Håkansson J, Ringstad L, Umerska A, et al. Characterization of the in vitro, ex vivo, and in vivo efficacy of the antimicrobial peptide DPK-060 Used for topical treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:174. doi: 10.3389/fcimb.2019.00174

44. Kaplan CW, Sim JH, Shah KR, et al. Selective membrane disruption: mode of action of C16G2, a specifically targeted antimicrobial peptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3446–3452. doi: 10.1128/AAC.00342-11

45. Safronova VN, Bolosov IA, Panteleev PV, et al. Therapeutic potential and application prospects of antimicrobial peptides in the era of global spread of antibiotic resistance. *Bioorganicheskaya khimiya.* 2023;49(3):243–258. doi: 10.31857/S0132342323030181 EDN: PEADRY

46. Zhang K, Yang N, Teng D, et al. Expression and characterization of the new antimicrobial peptide AP138L-arg26 anti Staphylococcus aureus. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2024;108(1):111. doi: 10.1007/s00253-023-12947-w EDN: IRZMCX

47. Wu J, Zhou X, Chen Q, et al. Defensins as a promising class of tick antimicrobial peptides: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2022;11(1):71. doi: 10.1186/s40249-022-00996-8 EDN: LTKQBN

48. Burgin DJ, Liu R, Hsieh RC, et al. Investigational agents for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia: progress in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022;31(3):263–279. doi: 10.1080/13543784.2022.2040015 EDN: LXMAUO

49. Ju M, Joseph T, Hansanant N, et al. Evaluation of analogs of mutacin 1140 in systemic and cutaneous methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection models in mice. *Front Microbiol.* 2022;13:1067410. doi: 10.3389/fmicb.2022.1067410 EDN: BDBDOS

50. Andreev VA, Stetsiouk OU, Andreeva IV. Probiotics: controversial issues. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;24(4):345–360. doi: 10.36488/cmac.2022.4.345-360 EDN: WFLVRE

51. Dsouza M, Menon R, Crossette E, et al. Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers. *Cell Host Microbe.* 2022;30(4):583–598.e8. doi: 10.1016/j.chom.2022.03.016 EDN: FTLGBK

52. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(7):1194–1201. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194 EDN: YBECDT

53. Kao D, Wong K, Franz R, et al. The effect of a microbial ecosystem therapeutic (MET-2) on recurrent Clostridioides difficile infection: a phase 1, open-label, single-group trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(4):282–291. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00007-8 EDN: WHTFRL

54. Roberts T, Kokai-Kun JF, Coughlin O, et al. Tolerability and pharmacokinetics of SYN-004, an orally administered β-lactamase for the prevention of clostridium difficile-associated disease and antibiotic-associated diarrhea, in two phase 1 studies. *Clin Drug Investig.* 2016;36(9):725–734. doi: 10.1007/s40261-016-0420-0

55. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β-lactamase, to prevent Clostridium difficile infection in β-lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(5):487–496. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30731-X

56. Wallis RS, O'Garra A, Sher A, Wack A. Host-directed immunotherapy of viral and bacterial infections: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(2):121–133. doi: 10.1038/s41577-022-00734-z EDN: ALCZEI

57. Strong EJ, Lee S. Targeting autophagy as a strategy for developing new vaccines and host-directed therapeutics against mycobacteria. *Front Microbiol.* 2021;11:614313. doi: 10.3389/fmicb.2020.614313 EDN: CHQWRW

58. Subbian S, Tsenova L, Holloway J, et al. Adjunctive phosphodiesterase-4 inhibitor therapy improves antibiotic response to pulmonary tuberculosis in a rabbit model. *EBioMedicine.* 2016;4:104–114. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.015

59. Mi J, Wu X, Liang J. The advances in adjuvant therapy for tuberculosis with immunoregulatory compounds. *Front Microbiol.* 2024;15:1380848. doi: 10.3389/fmicb.2024.1380848 EDN: GVRZQF

60. Tkachuk AP, Gushchin VA, Potapov VD, et al. Multi-subunit BCG booster vaccine GamTBvac: Assessment of immunogenicity and protective efficacy in murine and guinea pig TB models. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176784. doi: 10.1371/journal.pone.0176784 EDN: XNFCKE

61. Kleymenov DA, Mazunina EP, Lunin VG, et al. Immunological memory formed in response to administration of GamTBvac recombinant tuberculosis vaccine candidate: clinical trials in healthy volunteers. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2017;(5):29–37. EDN: ZVZDQJ

62. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:1227–1249. doi: 10.2147/IJN.S121956 EDN: WLABYY

63. Mondal SK, Chakraborty S, Manna S, Mandal SM. Antimicrobial nanoparticles: current landscape and future challenges. *RSC Pharm.* 2024;1:388. doi: 10.1039/d4pm00032c

64. McShan D, Zhang Y, Deng H, et al. Synergistic antibacterial effect of silver nanoparticles combined with ineffective antibiotics on drug resistant salmonella typhimurium DT104. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2015;33(3):369–384. doi: 10.1080/10590501.2015.1055165 EDN: XYOFIF

65. Abo-Shama UH, El-Gendy H, Mousa WS, et al. Synergistic and antagonistic effects of metal nanoparticles in combination with antibiotics against some reference strains of pathogenic microorganisms. *Infect Drug Resist.* 2020;13:351–362. doi: 10.2147/IDR.S234425 EDN: JIPQHG

66. Brown AN, Smith K, Samuels TA, et al. Nanoparticles functionalized with ampicillin destroy multiple-antibiotic-resistant isolates of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter aerogenes and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(8):2768–2774. doi: 10.1128/aem.06513-11 EDN: PHSIHJ

67. Naqvi SS, Anwer H, Siddiqui A, Zohra RR. Novel synthesis of maltol capped copper nanoparticles and their synergistic antibacterial activity with antibiotics. *Plasmonics.* 2021;16(6):1–14. doi: 10.1007/s11468-021-01452-3 EDN: FLKRHN

68. Faisal S, Al-Radadi NS, Jan H, et al. Curcuma longa Mediated synthesis of copper oxide, nickel oxide and Cu-Ni bimetallic hybrid nanoparticles: Characterization and evaluation for antimicrobial, anti-parasitic and cytotoxic potentials. *Coatings.* 2021;11(7):849. doi: 10.3390/coatings11070849 EDN: FTPGHF

69. Hamid OS, Mahmood SS. The synergistic effect of gold nanoparticle loaded with ceftazidium antibiotic against multidrug ersistance pseudomonas aeruginosa. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences.* 2021;52(4):828–835. doi: 10.36103/ijas.v52i4.1391

70. Abdullah, Jamil T, Atif M, et al. Recent advances in the development of metal/metal oxide nanoparticle and antibiotic conjugates (MNP-Antibiotics)

to address antibiotic resistance: review and perspective. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8915. doi: 10.3390/ijms25168915 EDN: ENXFUN
71. Yu R, Chen H, He J, et al. Engineering antimicrobial metal-phenolic network nanoparticles with high biocompatibility for wound healing. *Adv Mater.* 2024;36(6):e2307680. doi: 10.1002/adma.202307680 EDN: DZXMBK
72. Gbian DL, Omri A. Lipid-based drug delivery systems for diseases managements. *Biomedicines.* 2022;10(9):2137. doi: 10.3390/biomedicines10092137 EDN: IBMVEU
73. Zhang Q, Wu W, Zhang J, Xia X. Antimicrobial lipids in nano-carriers for antibacterial delivery. *J Drug Target.* 2020;28(3):271–281. doi: 10.1080/1061186X.2019.1681434
74. Azeredo da Silveira S, Shorr AF. Critical parameters for the development of novel therapies for severe and resistant infections-a case study on CAL02, a non-traditional broad-spectrum anti-virulence drug. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(2):94. doi: 10.3390/antibiotics9020094 EDN: OVTRNS
75. Laterre PF, Colin G, Dequin PF, et al. CAL02, a novel antitoxin liposomal agent, in severe pneumococcal pneumonia: a first-in-human, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(6):620–630. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30805-3
76. Sellarès-Nadal J, Burgos J, Falcó V, Almirante B. Investigational and experimental drugs for community-acquired pneumonia: the current evidence. *J Exp Pharmacol.* 2020;12:529–538. doi: 10.2147/JEP.S259286 EDN: ULSHOY

ОБ АВТОРАХ

*** Субботина Татьяна Игоревна;**
адрес: Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 1;
ORCID: 0009-0008-5175-4386;
e-mail: tsubbotina@cspfmba.ru

Романова Светлана Валентиновна;
ORCID: 0009-0005-3367-8883;
e-mail: sromanova@cspfmba.ru

Цыпкина Анастасия Валерьевна, канд. фармацевт. наук;
ORCID: 0000-0001-6117-0984;
eLibrary SPIN: 8311-3717;
e-mail: atsypkina@cspfmba.ru

Юдин Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7942-8004;
eLibrary SPIN: 9706-5936;
e-mail: yudin@cspfmba.ru

Кескинов Антон Артурович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7378-983X;
eLibrary SPIN: 7178-5020;
e-mail: keskinov@cspfmba.ru

Макаров Валентин Владимирович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-1907-0098;
eLibrary SPIN: 7842-8808;
e-mail: makarov@cspfmba.ru

Загайнова Анжелика Владимировна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-4772-9686;
eLibrary SPIN: 6642-7819;
e-mail: azagaynova@cspfmba.ru

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5429-9528;
eLibrary SPIN: 8453-9166;
e-mail: romanov_bk@rsmu.ru

AUTHORS' INFO

*** Tatiana I. Subbotina;**
address: 10 Pogodinskaya st, unit 1, Moscow, Russia, 119121;
ORCID: 0009-0008-5175-4386;
e-mail: tsubbotina@cspfmba.ru

Svetlana V. Romanova;
ORCID: 0009-0005-3367-8883;
e-mail: sromanova@cspfmba.ru

Anastasia V. Tsypkina, Cand. Sci. (Pharmacy);
ORCID: 0000-0001-6117-0984;
eLibrary SPIN: 8311-3717;
e-mail: atsypkina@cspfmba.ru

Sergey M. Yudin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7942-8004;
eLibrary SPIN: 9706-5936;
e-mail: yudin@cspfmba.ru

Anton A. Keskinov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7378-983X;
eLibrary SPIN: 7178-5020;
e-mail: keskinov@cspfmba.ru

Valentin V. Makarov, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-1907-0098;
eLibrary SPIN: 7842-8808;
e-mail: makarov@cspfmba.ru

Angelica V. Zagainova, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-4772-9686;
eLibrary SPIN: 6642-7819;
e-mail: azagaynova@cspfmba.ru

Boris K. Romanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-5429-9528;
eLibrary SPIN: 8453-9166;
e-mail: romanov_bk@rsmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author