

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-29-35

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Е. Н. Карева^{1,2}, С. Ю. Сереброва^{1,3}, Н. Б. Лазарева¹,
С. Ю. Шипилова¹, В. А. Булгакова⁴, Л. П. Козаева^{1,5},
И. Н. Кононова⁶, С. К. Яровой⁷, В. Н. Дроздов¹, А. К. Стародубцев¹

Частота резистентности патогенов к противомикробным препаратам продолжает расти с угрозой возврата к эпохе “до антибиотиков”. Это привело к появлению таких бактериальных инфекций, которые по существу не поддаются лечению современными препаратами. Наличие перекрестной внутригрупповой резистентности вынуждает искать новые мишени для антибактериальных препаратов как в теле патогена, так и в организме человека. В настоящей статье обсуждаются потенциальные стратегии поиска следующего поколения противомикробных препаратов для борьбы с патогенами с лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: биопленки; биопотенциаторы; ингибиторы вирулентности; бактериофаги; дефензины.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует множество эффективных антибактериальных препаратов (АБП), однако развитие устойчивости к ним бактерий быстро обесценивает ранее заявленные преимущества того или иного лекарственного средства в лечении какого-либо инфекционного процесса. С резистентностью связаны значительное увеличение заболеваемости и смертности, более длительная госпитализация и увеличение расходов на здравоохранение. Согласно статистиче-

ским данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США), приблизительно 70 % бактериальных инфекций в госпитальном секторе устойчивы, по меньшей мере, к одному антибиотику. Чувствительность флоры к АБП снижается как в результате развития резистентности (мутация белка-мишени), так и вследствие формирования биопленки. Следовательно, стратегия повышения эффективности антибактериальной терапии складывается из 2 направлений — повышение проникновения имеющихся препаратов через биопленку (а также через плазматическую мембрану микроба) и поиск новых молекулярных мишеней для АБП. Основными мишенями самых востребованных в клинике АБП в настоящее время являются синтез белка или клеточной стенки, именно на них ориентирована разработка новых АБП.

Повышение проникновения АБП к (биопленки) / в тело микроорганизма

Существует несколько подходов к увеличению способности АБП проникать в бактериальную клетку: прикрепление препарата к сидерофору или специальные носители, липосомы. Создание лекарственных средств со способностью к порин-опосредованному поглощению граммотрицательными бактериями успешно проводится в Университете Макмастера (Онтарио, Канада) [4].

Разнообразные молекулярные носители для доставки, такие как сидерофоры, нанотрубки, дендримеры, олигопептиды или молекулярные зонтики ранее использовались только в онкологии [55]. Пептиды, про-

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

³ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава РФ, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8 стр. 2.

⁴ ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей” Минздрава РФ, Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп. 2, стр. 1.

⁵ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Россия, 119992, Москва, Ломоносовский пр., л. 27/1.

⁶ ФГБУ “Уральский НИИ охраны материнства и младенчества” Минздрава РФ, Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.

⁷ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, ГБУЗ городской клинической больницы им. Д. Д. Плетнева Департамента здравоохранения Москвы, Россия, 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51.

никающие в клетку за счет эндоцитоза (СРР), используемые в настоящее время в качестве носителя АБП, могут быть получены из натуральных белков или быть полностью синтетическими. Другой пример носителя — олигопептидные пермеазы (ОПП), которые имеют естественные функции в споруляции, переносе плазмиды и экспрессии факторов вирулентности у бактерий [8]. Конъюгат СРР вместе с сопряженным грузом активным транспортом перемещается в бактериальное тело [40]. Так, СРР-конъюгаты с нуклеиновой кислотой [3] и конъюгаты олигонуклеотидов с морфолиновым полипептидом СРР эффективны в отношении мультирезистентных *E. coli* и *S. aureus*, соответственно [39].

Чтобы преодолеть мембрану микробной клетки, можно использовать углеродные нанотрубки (УНТ) из-за их гидрофобного характера [40]. Было показано, что конъюгированные УНТ усиливают антимикробный и антипротозойный эффекты АБП с более низкой цитотоксичностью по сравнению с неконъюгированным антимикробным агентом. Однако сами УНТ могут проявлять цитотоксичность [42], что ограничивает их клиническое применение.

Другие кандидаты в помощники инфильтрации АБП — низкомолекулярные железо-хелатные соединения, называемые сидерофорами, которые секретируются многими патогенами в условиях недостатка железа. В частности, группа бактерий ESKAPE имеет систему улавливания железа, которая может быть использована в качестве мишени для лекарственного препарата. Гидроксамат и сидерофоры на основе цитрата показали лишь умеренную бактерицидную активность в последних исследованиях [29], в то время как катехолсидерофоры являются высокоактивными [10].

В дополнение к природным компонентам, таким как СРР и сидерофоры, в качестве наноносителей используют синтетические полимеры, называемые дендримерами. Существуют 3 стратегии конъюгации дендримеров с молекулярными эффекторами: с образованием ковалентной связи, с образованием комплекса за счет электростатического взаимодействия и инкапсуляция лекарственного средства в гидрофобную полость [40].

Альтернативно молекулярные зонтики рассматриваются как потенциальные транспортеры АБП. Они являются бамфоморфными соединениями, которые имеют гидрофильный или гидрофобный внешний слой в зависимости от внешней среды. Недавно синтетические молекулярные зонты, состоящие из желчной кислоты в виде зонтика, полиаминов в качестве каркасного соединения и L-лизина в виде бокового ответвления были признаны подходящими для транспортировки гидрофильных пептидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов через мембраны клеток пассивной диффузией. Кроме того, они смогли повысить растворимость в воде и гидролитическую стабильность гидрофобного препарата [20]. Уже описан перенос глута-

тиона антисмысловых олигонуклеотидов и АТФ пассивной диффузией, опосредованной молекулярными зонтиками [28]. Противогрибковая активность конъюгата зонтик-амфотерицин В сохранялась, тогда как гемолитическая активность и цитотоксичность резко сократились, по сравнению с неконъюгированным амфотерицином В [21].

Но прежде чем преодолеть клеточную стенку и мембрану АПБ, необходимо добраться до самого микроорганизма, а на этом пути находится биопленка. Бактериальные биопленки представляют собой структурированный консорциум бактериальных клеток, прикрепленных к биологической или синтетической поверхности, которые встроены в самопроизвольную внеклеточную полимерную матрицу, состоящую из полисахарида, белка и ДНК, в совокупности называемых внеклеточными полимерными веществами [50]. Образование бактериальной биопленки часто встречается у пациентов с имплантированными медицинскими приборами или протезами (катетеры, протезные клапаны сердца, суставные протезы или кардиостимуляторы). Кроме того, возможно образование биопленки при хронических инфекциях дыхательных путей при кистозном фиброзе, ХОБЛ, остеомиелите, эндокардите или хронических раневых инфекциях. Клетки склонны отрываться от матрицы с поверхности биопленок и могут непрерывно заражать хозяина. Поэтому биопленки часто действуют как резервуар патогенных бактерий и вызывают хроническую инфекцию [25]. Уничтожить биопленку весьма сложно. Высокоструктурированная матрица биопленки представляет собой прочный физический и химический барьер, который тормозит проникновение АБП и эффективно защищает бактерии в более глубоких слоях биопленки. Бактерии в биопленках могут стать в 1.000 раз более устойчивыми к применяемому АБП, чем планктонные бактериальные клетки, и даже более устойчивыми, чем персистентные клетки [24].

Поэтому борьба с образованием биопленок — одна из основных перспективных антибактериальных стратегий. Примером таких химических соединений являются софоролипиды, которые способны предотвратить формирование биопленки из *S. aureus* и *E. coli* на поверхности катетеров [33]. Другая стратегия фокусируется на сигнальных путях, участвующих в формировании биопленки, таких как сигнал кворума (QS) [46]. Молекулы, которые разрушают сигнальные молекулы кворума или ингибируют QS другими способами (QQ), были изолированы из бактерий или синтезированы на основе природных соединений [51]. *Hordenine* — молекула из прорастающего зерна ячменя, способна снижать уровни ацил-гомосерининовых лактонов (AHL), необходимых компонентов кворум-сигнализации в *P. aeruginosa* посредством подавления экспрессии генов микроорганизма [57]. Кроме того, *ajoene* — сероорганическое соединение, обнаруженное в плодах

чеснока, ингибирует QS у *S. aureus* и *P. aeruginosa* за счет уменьшения малых регуляторных РНК [19].

Еще один способ преодоления биопленки — диспергирование ее компонентов. Ферменты, такие как ДНКаза, могут использоваться для деградации внеклеточной бактериальной ДНК или полимеров, которые образуют матрицу. Совместное использование этих молекул показывает значительное повышение чувствительности бактерий в биопленке к АБП, например, к тобрамицину [47].

Также перспективной является стратегия профилактики образования биопленок — использование металлических наночастиц. Наночастицы имеют разные механизмы действия: разрушение мембраны, повреждение ДНК или генерация активных форм кислорода [2]. Наночастицы серебра в покрытии медицинских катетеров или канюль предотвращают формирование биопленки не только из *E. coli*, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, но и *Candida albicans* [34].

ЦЕЛЕВЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БЕЛКИ

Ферменты

Топоизомераза I типа

Топоизомераза IA (Торо IA) представляет собой привлекательную и не до конца использованную мишень. Фторхинофеноксазин — низкомолекулярный ингибитор Торо IA *E. coli*. Аналоги фторхинофеноксазина известны не только как антибактериальные, но и как противоопухолевые вещества [55].

Аналог бисбензимидазола — 5-(4-пропилпиперазин-1-ил)-2-[2'-(4-этоксифенил)-5'-бензимидазол-ил]-бензимидазол (12b) показал значительную активность ингибирования Торо IA *E. coli* ($IC_{50} = 2 \pm 0,005$ мкМ) и без значительного ингибирования ДНК-гиразы *E. coli* и эукариотической Топ I даже в высоких концентрациях (100 мкМ) [31].

Сконструированные олигонуклеотиды с характерной петлей в структуре приводят к необратимым повреждениям бактериальной Торо I без каких-либо эффектов в отношении эукариотической топоизомеразы I. Проблема продвижения молекулы в клиническую практику связана с плохой проницаемостью внутрь бактериальной клетки, исследователи возлагают надежды на нанотехнологии и фармацевтические подходы [54].

β -Кетоацилацил-протеинсинтаза I/II

Блокатор β -кетоацилацил-протеинсинтазы I/II, необходимой для биосинтеза жирных кислот, — платенсимин (*Platensimycin*) — тормозит конденсацию жирных кислот микроорганизма [14].

Факторы вирулентности

Факторы вирулентности бактериального происхождения содействуют колонизации микроорганизма в тканях хозяина, иммунодепрессии и/или обеспечива-

ют получение питательных веществ от клеток хозяина. Грамотрицательные бактерии имеют 6 разных систем секреции, высвобождающих или вводящих ферменты и токсины в клетки человека. Система секреции типа III (Т3SS) явилась новой целью для развития АБП [45]. Т3SS *P. aeruginosa* имеет 4 эффекторных белка (система, развертывающая игольчатый комплекс), *Yersinia spp.* (6 эффекторов), *Salmonella enterica* (13 эффекторов), и *Shigella spp.* (25 эффекторов) [15]. В настоящее время биспецифическое антитело Psl/PcrV к Т3SS *P. aeruginosa* находится в II фазе клинических исследований и показывает многообещающие результаты (medimmune.com 26.10.2016). Psl как фактор стойкости представляет собой экзополисахарид, необходимый для взаимодействия хозяин — патоген [18], в то время как фактор вирулентности PcrV — белок кончика иглы — имеет важное значение для транслокации активных компонентов внутрь клеток хозяина [38]. В стадии разработки находится моноклональное антитело, нацеленное на альфа-токсин *S. aureus* [17]. Моноклональные антитела, нейтрализующие токсины *Clostridium difficile* A или B (торговые названия Атоксумаб и Безлотоксумаб, соответственно), показали хорошие результаты в снижении риска рецидивирования инфекции *C. difficile* при использовании в сочетании со стандартными методами лечения антибиотиками [48]. Недавно безлотоксумаб одобрен для терапии псевдомембранозного колита (*C. Difficile*).

Перспективным признается торможение экспрессии гена вирулентности, который обеспечивает бактериальную адгезию к клеткам-хозяина, например, ингибирование образования пили пилицидами [5].

Четвертичные аммониевые соединения — новые аналоги 5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (POT), бензо[d]оксазол-2-тиола, бензо[d]тиазол-2-тиола и 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиолзамещенные соли N, N-бис(2-гидроксиэтил)(5d,6d,7d,10d,13d,16d) проявляют сильное противомикробное действие на 10 самых распространенных патогенов (*S. aureus*, α -*H-tococcus*, β -*H-tococcus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Canidia Albicans*, *Cytospora mandshurica*, *Physalospora piricola*, *Aspergillus niger*) и имеют относительно низкую цитотоксичность против 2 клеточных линий человека (HaCat и LO₂). Антибактериальный механизм объясняется фиксацией четвертичного аммония на поверхности клеточной стенки и пенетрацией ее, что приводит к высвобождению бактериальной цитоплазмы и гибели клетки [52].

Бактериофаги

Малые кислоторастворимые белки (SASP) могут быть доставлены с помощью бактериофага в *S. aureus*, в них начинается синтез SASP [49], которые, в свою очередь, могут инактивировать бактериальную ДНК. Эти белки активны в отношении ряда штаммов *S. aureus*, независимо от наличия у них резистентности к АБП.

Сами бактериофаги в настоящее время рассматриваются не только как факторы, которые прямо и целенаправленно уничтожают патогенные микроорганизмы, они также способны влиять и на организм человека [12]. Выявлено наличие эндогенных фагов в кишечнике у человека, которые выполняют защитную роль [13]. Фаги (как собственные, так и экзогенные) могут проходить через эпителий кишечника, циркулировать в крови и проникать в другие клетки и ткани. При отсутствии отрицательного влияния на организм они вызывают ряд доказанных эффектов со стороны иммунной системы. Фаги стимулируют синтез противовоспалительных цитокинов — антагониста рецептора ИЛ-1 — ИЛ1RN в клетках кишечного эпителия и ИЛ-10 в фагоцитах кишечника [11]. Они могут контролировать иммунный гомеостаз за счет взаимодействия с макрофагами печени, способны связывать эндотоксины, ингибировать избыточное образование активных форм кислорода и уменьшать воспалительную инфильтрацию кожи и внутренних органов в сочетании с их подтвержденной способностью стимулировать продукцию антител. В целом действие фагов можно оценить как противовоспалительное и снижающее гиперактивность иммунной системы.

Комбинация β-лактамазы с β-лактамым АБП

Объединение бета-лактама с бета-лактамазой может значительно снизить частоту появления устойчивых микробов. В клиническом исследовании II фазы ($n = 112$) при лечении тяжелых респираторных инфекций у пациентов, получавших комбинацию P1A (β-лактамаза) и ампициллина, была в 7 раз меньшая

индукция резистентности микроорганизмов кишечника к ампициллину, по сравнению с пациентами, получавшими только ампициллин (20 vs 50 %, $p < 0,05$). β-лактамаза инактивирует неиспользованный (не всосавшийся в кровь) β-лактамы антибактериальный препарат в ЖКТ, защищая таким образом кишечную микрофлору [43].

Сочетание АБП с биосенсорами

Биоусилитель (биосенсор), не обладающий собственной антибактериальной активностью, является агентом, способным повышать биодоступность и эффективность лекарственного средства, совместно с которым он вводится пациенту [36]. Биосенсоры могут быть использованы для повышения эффективности широко применяемых АБП, например, сочетание тетрациклина с лоперамидом, как правило, повышает эффективность тетрациклина за счет повышения его биодоступности [9].

Противомикробные пептиды из тканей многоклеточных и микроорганизмов

Такие пептиды нарушают метаболизм, блокируют цитоплазматические и мембранные белки бактерий (таблица). Они также могут усилить иммунитет, функционируя как иммуномодуляторы.

Примерами являются дермазептин, полученный из кожи лягушки, дефензин из тканей представителей семейства ракообразных и бактериоцин, полученный из бактерий [6].

Противомикробная активность пептидов и дефензинов позвоночных [6]

Название	Происхождение	Спектр активности	Ссылка
Противомикробные пептиды			
Dermaseptin	Лягушка	Bacteria, Protozoans, Fungi, Yeasts	[23]
Антилейкопротеаза (ALP)	Лейкоциты человека	Gram “–” и Gram “+” бактерии	[22]
α-1 Протеиназа	Печень человека	Gram “–” и Gram “+” бактерии	[41]
Апротинин	Легкие быка	Gram “–” и Gram “+” бактерии	[16]
Коллектины (Collectins)	Легкие человека	Streptococcus Gram “–” бактерии	[7]
Лактопероксидаза (LPO)	Млекопитающие	Gram “–” и Gram “+” бактерии	[37]
Миелопероксидаза (MPO) пероксидаза (APO)		Грибы, вирусы	[56]
Дефензины (Defensins)			
HNPs	Нейтрофилы человека, кролика	Бактерии, вирусы, грибы	[32]
HD (кишечный дефензин)	ЖКТ	Бактерии	[30]
hβD	Эпителий	Бактерии	
tPMP-1	Тромбоциты (Megakaryocyte)	<i>S. aureus</i>	[53]
RTD и RTD-1, (θ дефензины)	Rhesus macaque	<i>S. aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>E. coli</i> (RTD-2)	[44]
(PGs) протегрины	Лейкоциты свиньи	<i>E. Coli</i> , <i>L. Monocytogenes</i> , <i>C. Albicans</i> , (in vitro)	[30]



Существующие и перспективные мишени для АБП.

Гибридные АБП с высокой эффективностью против 2 мишеней в теле бактерии

Известен АБП — гибрид мутилиноксидина и ингибитора топоизомеразы II типа, а также ингибитор синтеза белка [1].

Альтернативная форма способов доставки АБП

Амикацин для ингаляции, доступный как наноразмерный липосомальный препарат, демонстрирует потенциальную возможность лечения хронических инфекций легких (*P. aeruginosa*) у пациентов с кистозными формами заболевания. Преимущества — максимальная доставка в место действия и пролонгированное высвобождение АБП из липосом [27].

Модуляция ответа хозяина

Активаторы и модуляторы Toll-подобных рецепторов могут потенциально стимулировать продукцию противомикробных пептидов, которые активируют адаптивный иммунный ответ человека для борьбы с инфекцией [26]. В частности, активация TLR макрофагов человека стимулирует экспрессию генов рецептора витамина D и гидроксилазы-1 витамина D, что в свою очередь приводит к индукции синтеза антимик-

робного пептида кателлицидина и уничтожению внутриклеточно-локализованных *M. tuberculosis*.

На рисунке приведены основные существующие и перспективные мишени для АБП, описанные в обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В начале XXI века широкое распространение резистентности патогенной флоры привело к клинической неэффективности многих современных противомикробных препаратов [35]. Наличие перекрестной внутригрупповой резистентности вынуждает искать новые мишени для антибактериальных средств как в теле патогена, так и в организме человека. Для этого необходимо выяснение механизмов развития и передачи резистентности к лекарственным средствам. Развитие антибактериальной стратегии включает в себя как повышение доступности объектов действия (направленный транспорт, проникновение через мембраны), так и поиск новых молекулярных мишеней для АБП. Определенный успех имеется в обоих направлениях. Однако нет таких антибактериальных препаратов, к которым, в конечном итоге, не развилась бы устойчивость. Поэтому только комплексный подход, учитывающий соци-

альные и биологический аспекты развития резистентности патогенов, позволит затормозить чрезмерный ее рост и задержать возврат к эпохе “до антибиотиков”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Y. Asahina, O. Nagae, T. Sato, in: *Proceedings of the 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the Infectious Disease Society of America (IDSA)*, 46th Annual Meeting; Oct 25 – 28; Washington DC (2008).
2. A. Azam, A. S. Ahmed, M. Oves, et al., *Int. J. Nanomed.*, **7**, 6003 – 6009 (2012).
3. H. Bai, Y. You, H. Yan, et al., *Biomaterials*, **33**(2), 659 – 667 (2012).
4. T. D. Benedetto, D. Kikelj, N. Zidar, *Expert Opin Drug Discov.*, **13**(6), 497 – 507 (2018).
5. A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.*, **3**, 541 – 548 (2007).
6. H. D. Coutinho, K. M. Lobo, D. A. Bezerra, I. Lobo, *Indian J. Pharmacol.*, **40**(1), 3 – 9 (2008).
7. E. C. Crouch, *Am. J. Respir Cell Mole Biol.*, **21**(5), 558 – 561 (1999).
8. A. N. Edwards, K. L. Nawrocki, S. M. McBride, *Infect Immun*, **82**(10), 4276 – 4291 (2014).
9. L. Ejim, M. A. Farha, S. B. Falconer, et al., *Nat. Chem. Biol.*, **7**(6), 348 – 350 (2011).
10. S. Fardeau, A. Dassonville-Klimpt, N. Audic, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **22**(15), 4049 – 4060 (2014).
11. A. Górski, E. Jonczyk-Matysiak, M. Łusiak-Szelachowska, et al., *Cell Mole Life Sci.*, **75**(4), 589 – 595 (2017).
12. A. Górski, E. Jonczyk-Matysiak, R. Międzybrodzki, et al., *Action Front Med. (Lausanne)*, **5**, 146 (2018).
13. G. Guglielmi, *Science*, **358**(6366), 982 – 983 (2017).
14. D. Habich, F. Von Nussbaum, *Chem. Med. Chem.*, **1**, 951 – 954 (2006).
15. A. R. Hauser, *Nat. Rev. Microbiol.*, **7**(9), 654 – 665 (2009).
16. P. S. Hiemstra, R. J. Maassen, J. Stolk, et al., *Infect Immun.*, **64**(11), 4520 – 4524 (1996).
17. L. Hua, T. S. Cohen, Y. Shi, et al., *Antimicrob Agents Chemother*, **59**(8), 4526 – 4532 (2015).
18. Y. Irie, A. E. L. Roberts, K. N. Kragh, et al., *MBio*, **8**(3), e00374 – e00317 (2017).
19. T. H. Jakobsen, A. N. Warming, R. M. Vejborg, et al., *Sci. Rep.*, **7**(1), 9857 (2017).
20. V. Janout, S. L. Regen, *Bioconjug. Chem.*, **20**(2), 183 – 192 (2009).
21. V. Janout, W. A. Schell, D. Thevenin, et al., *Bioconjug Chem.*, **26**(10), 2021 – 2024 (2015).
22. J. A. Kramps, A. Rudolphus, J. Stolk, et al., *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **624**, 97 – 108 (1991).
23. M. Krugliak, R. Feder, V. Y. Zolotarev, et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, **44**(9), 2442 – 2451 (2000).
24. D. Lebeaux, J. M. Ghigo, C. Beloin, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **78**(3), 510 – 543 (2014).
25. J. L. Lister, A. R. Horswill, *Front Cell Infect Microbiol*, **4**, 178 (2014).
26. P. T. Liu, S. Stenger, H. Li, et al., *Science*, **311**(5768), 1770 – 1773 (2006).
27. P. Meers, M. Neville, V. Malinin, et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, **61**(4), 859 – 868 (2008).
28. M. Mehiri, B. Jing, D. Ringhoff, et al., *Bioconjug Chem.*, **19**(8), 1510 – 1513 (2008).
29. S. J. Milner, A. Seve, A. M. Snelling, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **11**(21), 3461 – 3468 (2013).
30. Y. Miyakawa, P. Ratnakar, A. G. Rao, et al., *Infect Immun.*, **64**(3), 926 – 932 (1996).
31. H. Nimesh, S. Sur, D. Sinha, et al., *J. Med. Chem.*, **57**(12), 5238 – 5257 (2014).
32. K. Ogata, B. A. Linzer, R. I. Zuberi, et al., *Infect Immun.*, **60**(11), 4720 – 4725 (1992).
33. C. Pontes, M. Alves, C. Santos, et al., *Int. J. Pharm.*, **513**(1 – 2), 697 – 708 (2016).
34. S. Qayyum, A. U. Khan, *IET Nanobiotechnol.*, **10**(5), 349 – 357 (2016).
35. J. Rai, G. K. Randhawa, M. Kaur, *Int. J. Appl. Basic Med. Res.*, **3**(1), 3 – 10 (2013).
36. G. K. Randhawa, J. Kullar, S. Rajkumar, *Int. J. App. Basic Med. Res.*, **1**, 5 – 11 (2011).
37. A. J. Ratner, A. Prince, *Am. J. Respir Cell. Mol. Biol.*, **20**, 642 – 644 (1999).
38. H. Sato, D. W. Frank, *Front Microbiol.*, **2**, 142; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00142> (2011).
39. A. J. Sawyer, D. Wesolowski, N. Gandotra, et al., *Int. J. Pharm.*, **453**(2), 651 – 655 (2013).
40. A. S. Skwarecki, S. Milewski, M. Schielmann, M. J. Milewska, *Nanomedicine*, **12**(8), 2215 – 2240 (2016).
41. R. A. Stockley, *Lung*, **165**(2), 61 – 77 (1987).
42. J. M. Tan, G. Karthivashan, S. Abd Gani, et al., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **27**(2), 26 (2016).
43. A. M. Tarkkanen, T. Heinonen, R. Jogi, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**(6), 2455 – 2462 (2009).
44. D. Tran, P. A. Tran, Y. Q. Tang, et al., *J. Biol. Chem.*, **277**(5), 3079 – 3084 (2002).
45. L. K. Tsou, P. D. Dossa, H. C. Hang, *Medchemcomm*, **4**(1), 68 – 79 (2013).
46. S. Uroz, Y. Dessaux, P. Oger, *Chembiochem*, **10**(2), 205 – 216 (2009).
47. C. B. Waryah, K. Wells, D. Ulluwishewa, et al., *Microb. Drug Resist.*, **23**, 384 – 390 (2016).
48. M. H. Wilcox, D. N. Gerding, I. R. Poxton, et al., *N. Engl. J. Med.*, **376**(4), 305 – 317 (2017).
49. A. Wilkinson, S. Holmes, K. Pitts, *Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, USA: Sep 17 – 20, SASP: A novel antibacterial DNA binding protein and its targeted delivery to *Staphylococcus aureus*, Abstract F1 – 2132 (2007).
50. H. Wu, C. Moser, H-Z. Wang, et al., *Int. J. Oral. Sci.*, **7**(1), 1 – 7 (2015).
51. X. Xiao, W. W. Zhu, Q. Y. Liu, et al., *Environ. Sci. Technol.*, **50**, 11895 – 11902 (2016).
52. X. Xie, W. Cong, F. Zhao, et al., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **33**(1), 98 – 105 (2018).
53. Y. Q. Xiong, A. S. Bayer, L. Elazegui, M. R. Yeaman, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**(11), 3786 – 3792 (2006).
54. Z. Yang, T. Jiang, H. Zhong, Y. Kang, *I. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **33**(1), 319 – 323 (2018).
55. X. Yu, M. Zhang, T. Annamalai, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **125**, 515 – 527 (2017).
56. H. K. Zane, A. Butler, in: *Comprehensive inorganic chemistry*, J. Reedijk, K. Poeppelmeier (eds.), vol. 3, Elsevier, Amsterdam (2013), pp. 1 – 20.
57. J. W. Zhou, H. Z. Luo, H. Jiang, et al., *J. Agric Food Chem.*; <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05035> (2018).

NEW STRATEGIES AND MOLECULAR TARGETS FOR ANTIMICROBIAL PREPARATIONS OF THE NEXT GENERATION

E. N. Kareva^{1,2}, S. Yu. Serebrova^{1,3}, N. B. Lazareva¹, S. Yu. Shipilova¹,
V. A. Bulgakova⁴, L. P. Kozaeva^{1,5}, I. N. Kononova⁶, S. K. Yarovoi⁷,
V. N. Drozdov¹, and A. K. Starodubtsev¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, ul. Trubetskaya 8/2, 119991 Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia

³ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

⁴ National Medical Research Center for Children+AJI-s Health, Lomonosovsky prosp. 2/1, Moscow, 119296 Russia

⁵ Moscow State University, Lomonosovsky prosp. 27/1, Moscow, 119991 Russia

⁶ Ural Research Institute for Maternal and Newborn Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Repina 1, Yekaterinburg, 620028 Russia

⁷ D. D. Pletnev Municipal Clinical Hospital, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology, Branch of the National Medical Radiology Research Center, ul. 3rd Parkovaya 51, Moscow, 105425 Russia

The frequency of resistance of pathogens to antimicrobial drugs is on continued rise with a threat of returning to the “pre-antibiotic” era. This has led to the appearance of bacterial infections which are essentially untreatable by the current spectrum of available modern preparations. The presence of cross-group resistance inspires the search of new targets for antibacterial drugs both in the pathogen body and in the human body. This review considers potential strategies for the search of the new generation of antimicrobial agents for treating drug-resistant pathogens

Keywords: biofilms; biopotentiators; virulence inhibitors; bacteriophages; defensins.