

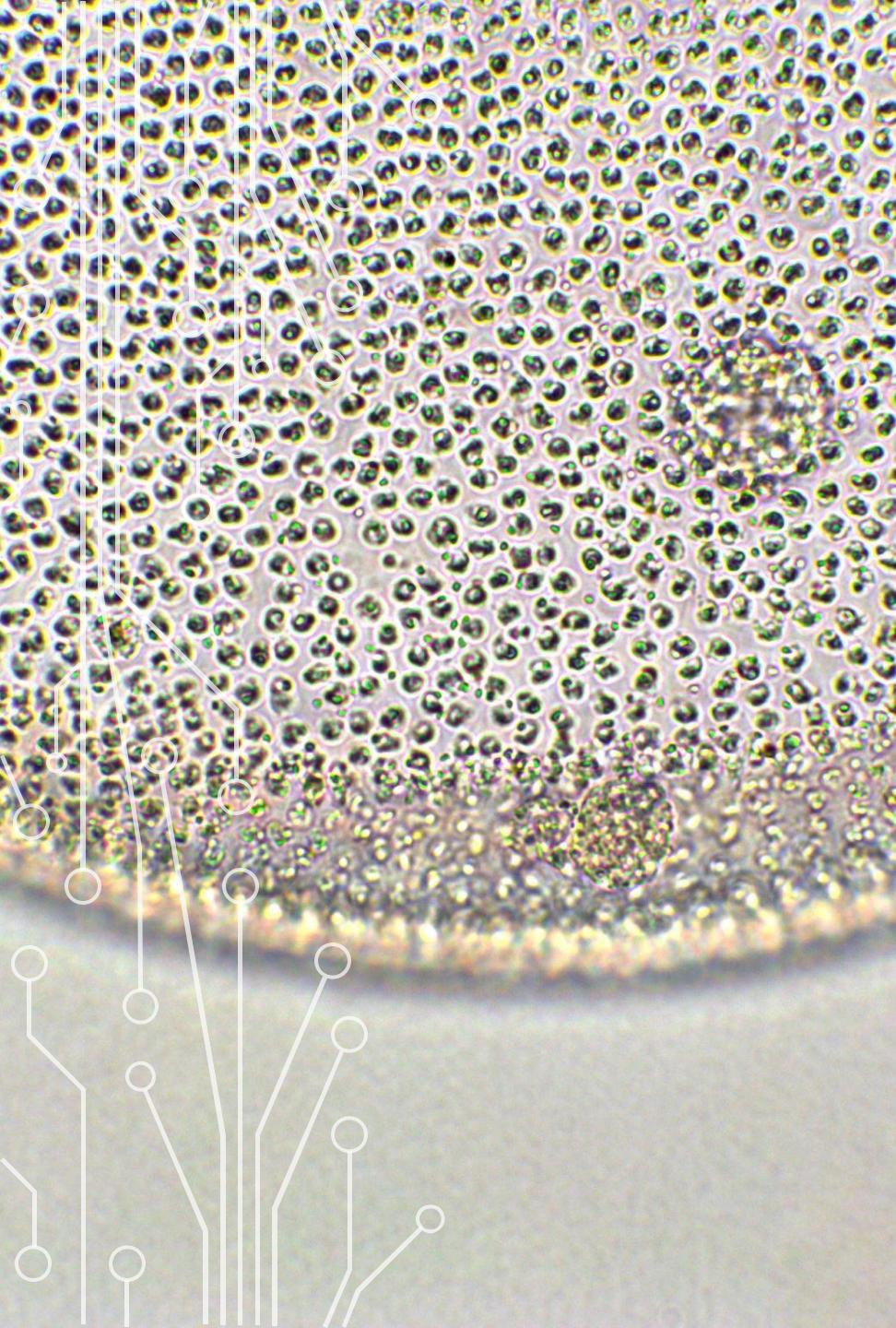


РАЗРАБОТКА НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ.

14 ЛЕКЦИЯ

- Проблема стремительного распространения устойчивости к антибиотикам среди патогенных бактерий — одна из самых острых проблем современной медицины, поэтому разработка новых антибиотиков сейчас является очень важной задачей.





• ПО ДАННЫМ ВОЗ: К 2050 ГОДУ РЕЗИСТЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ МОГУТ УБИВАТЬ 10 МЛН ЧЕЛОВЕК В ГОД (БОЛЬШЕ, ЧЕМ РАК СЕЙЧАС).

- «ESKAPE»-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) —

главные виновники нозокомиальных инфекций с множественной резистентностью.

• Последний новый класс антибиотиков для грам-отрицательных бактерий был открыт в 1960-х (хинолоны — 1962, затем цефалоспорины 3–4 поколения, карбапенемы).

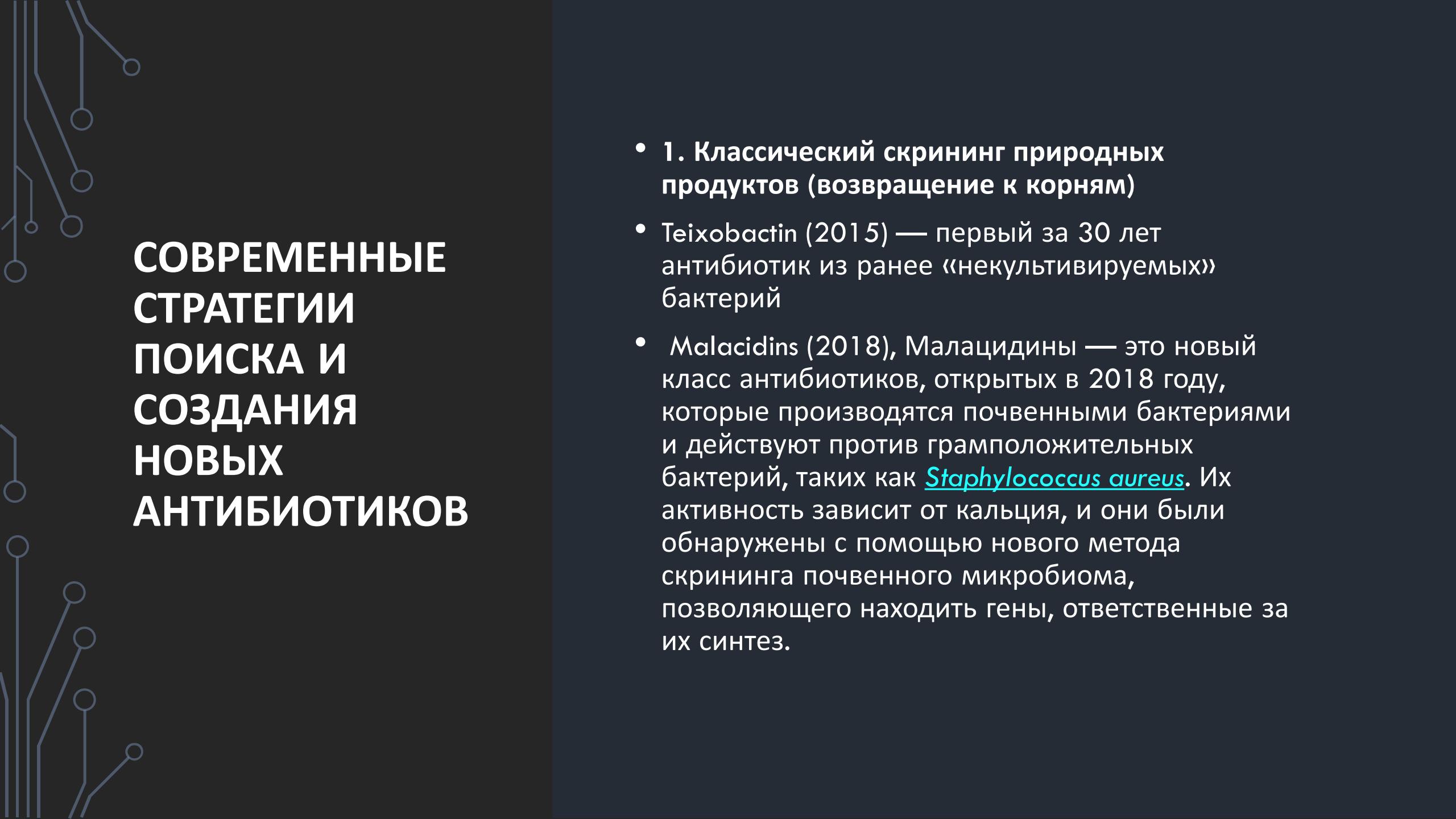
С 1987 года FDA одобрило всего 5 новых классов (оксазолидиноны, липопептиды,

• циклические липопептиды, диарилхинолины, плевромутилин для людей — ретапамулин).



ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И НАУЧНЫЕ ПРИЧИНЫ)

- (Низкая рентабельность: короткие курсы лечения, резервные препараты, ценовое давление.
- Высокий риск неудач на III фазе клинических исследований (>60–70%).
- Сложность проникновения в грам-отрицательные бактерии (двойная мембрана + эффлюкс-помпы).
- Регуляторные барьеры (требования non-inferiority вместо superiority).

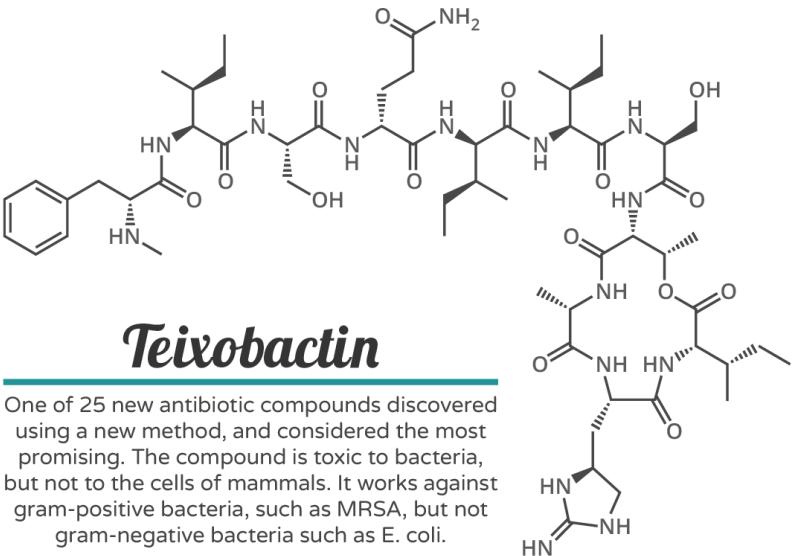


СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

- 1. Классический скрининг природных продуктов (возвращение к корням)
- Teixobactin (2015) — первый за 30 лет антибиотик из ранее «некультивируемых» бактерий
- Malacidins (2018), Малацидины — это новый класс антибиотиков, открытых в 2018 году, которые производятся почвенными бактериями и действуют против грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*. Их активность зависит от кальция, и они были обнаружены с помощью нового метода скрининга почвенного микробиома, позволяющего находить гены, ответственные за их синтез.

TEIXOBACTIN - A NEW ANTIBIOTIC

Teixobactin is the first member of a new class of antibiotics - and, more importantly, the method used to discover it could lead to many more.



Teixobactin

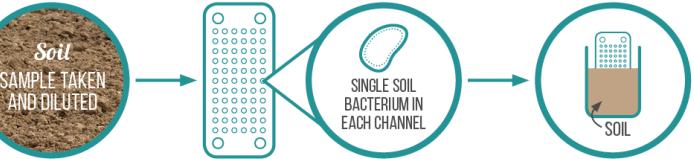
One of 25 new antibiotic compounds discovered using a new method, and considered the most promising. The compound is toxic to bacteria, but not to the cells of mammals. It works against gram-positive bacteria, such as MRSA, but not gram-negative bacteria such as E. coli.

HOW TEIXOBACTIN WORKS

- Teixobactin has a unique mechanism of action, targeting lipid molecules bacteria use to build their cell walls. As it's hard for bacteria to alter these molecules, it's expected to take much longer for resistance to develop.



HOW TEIXOBACTIN WAS DISCOVERED



A DEVICE REFERRED TO BY RESEARCHERS AS THE 'iCHIP' WAS USED TO CULTURE SOIL BACTERIA ALLOWING NUTRIENTS & SIGNAL MOLECULES TO PASS TO THE BACTERIA & STIMULATE GROWTH.

Bacteria themselves produce antibacterial compounds to kill off competing bacteria, but 99% of these bacteria cannot be grown in a lab. The discovery of teixobactin is actually less important than the method used to discover it; researchers used a device that allowed them to dilute the bacteria-containing soil samples, sandwich them between two semi-permeable membranes, then immerse them in soil, allowing the bacteria to be grown in the lab; a method which could eventually lead to many more potential antibiotic candidates.

LIMITATIONS OF TEIXOBACTIN



Teixobactin human trials are yet to begin; approval could take several years. It doesn't work against bacteria with an extra membrane around their cell wall.



© COMPOUND INTEREST 2015 - WWW.COMPOUNDCHEM.COM | Twitter: @compoundchem | Facebook: www.facebook.com/compoundchem

This graphic is shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



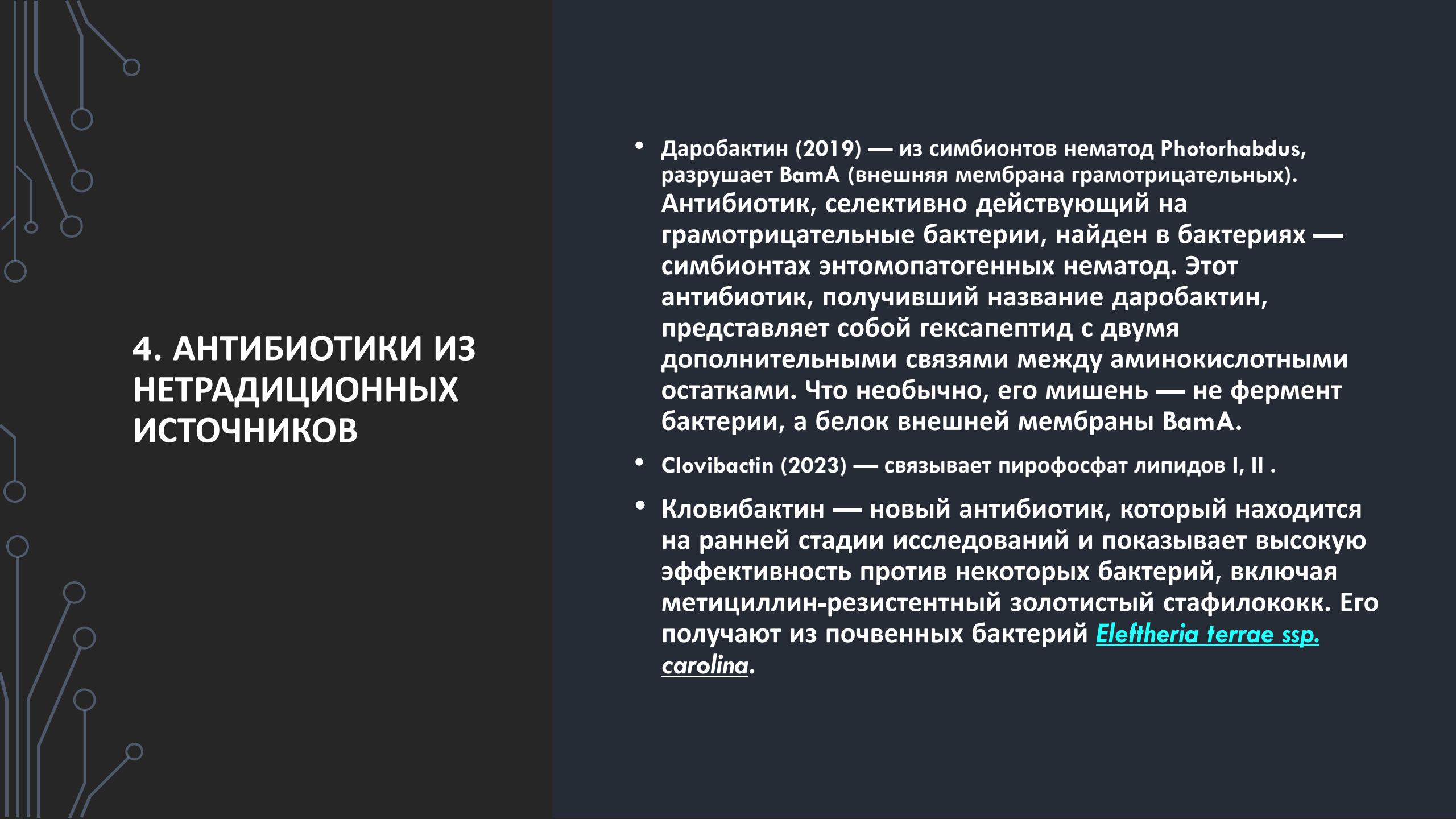
2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ МОДИФИКАЦИИ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛАССОВ

- 5-е поколение цефалоспоринов (цефтаролин, цефтобипрол) — активны против MRSA.
- Новые тетрациклины: эравциклин (2018), омадациклин (2018) — обходят эффлюкс и рибосомные защиты.
- Новый аминогликозид плазомицин (2018) — устойчив к большинству аминогликозид-модифицирующих ферментов.



3. СОВЕРШЕННО НОВЫЕ КЛАССЫ (ПОСЛЕ 2000 Г.)

- *Lefamulin* (2019) — первый плевромутилин для системного применения у людей. Лефамулин показан для лечения внебольничной бактериальной пневмонии (ВБП), который ингибитирует синтез бактериального белка, связываясь с пептидилтрансферазным центром субъединицы бактериальной рибосомы 50S, тем самым предотвращая связывание транспортной РНК.
- *Gepotidacin* (в фазе III) — первый триазааценафтилен, ингибитор ДНК-гиразы и топоизомеразы IV (новый механизм).
- Антибиотик *gepotidacin* продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей в двух крупных исследованиях III фазы. Он может стать первым представителем нового класса препаратов за более чем 20 лет.
- *Zoliflodacin* (фаза III) — спиропримидин, ингибитор топоизомеразы (против гонококков). Он находится на поздней стадии клинических испытаний и используется для лечения неосложненной гонореи, вызванной устойчивыми к антибиотикам штаммами **гонококков**
- *Ibezapolstat, ridinilazole* — узкоспецифичные против *C. difficile*.



4. АНТИБИОТИКИ ИЗ НЕТРАДИЦИОННЫХ ИСТОЧНИКОВ

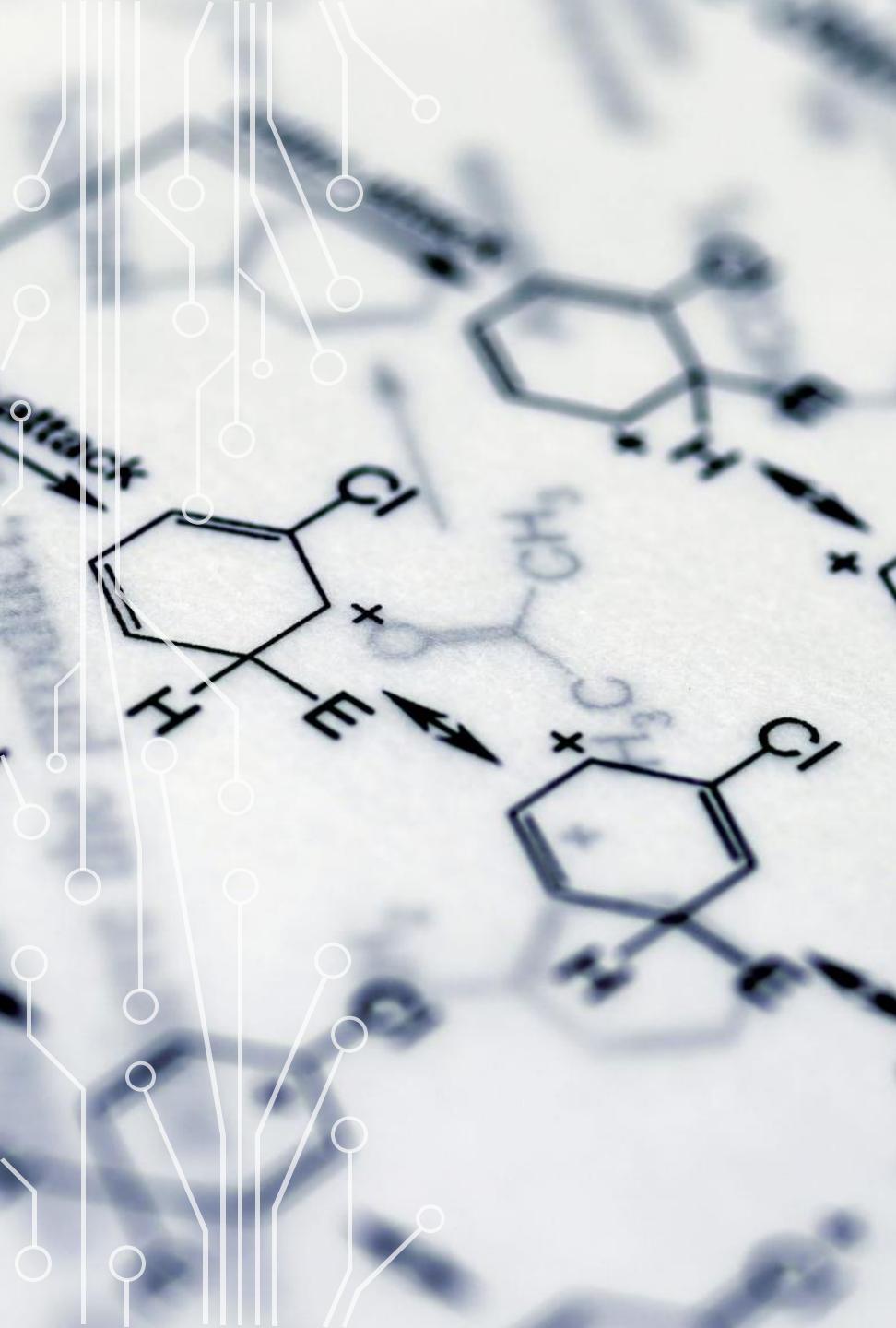
- Даробактин (2019) — из симбионтов нематод *Photobacterium*, разрушает BamA (внешняя мембрана грамотрицательных). Антибиотик, селективно действующий на грамотрицательные бактерии, найден в бактериях — симбионтах энтомопатогенных нематод. Этот антибиотик, получивший название даробактин, представляет собой гексапептид с двумя дополнительными связями между аминокислотными остатками. Что необычно, его мишень — не фермент бактерии, а белок внешней мембранный BamA.
- Clovibactin (2023) — связывает пирофосфат липидов I, II .
- Кловибактин — новый антибиотик, который находится на ранней стадии исследований и показывает высокую эффективность против некоторых бактерий, включая метициллин-резистентный золотистый стафилококк. Его получают из почвенных бактерий *Eleftheria terrae* ssp. *carolina*.

5. АНТИБИОТИКИ-«ТРОЯНСКИЕ КОНИ» (SIDEROPHORE CONJUGATES)

- Cefiderocol (Fetroja, 2019) — цефалоспорин, «притворяется» сидерофором, проникает через железозахватные транспортеры.
- Цефидерокол (торговое название — Фетроя) — это антибиотик из группы цефалоспоринов, используемый для лечения серьезных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, против которых другие препараты могут быть неэффективны. Он применяется для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), а также внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии.
Препарат вводится внутривенно

6. СОВЕРШЕННО НОВЫЕ МИШЕНИ

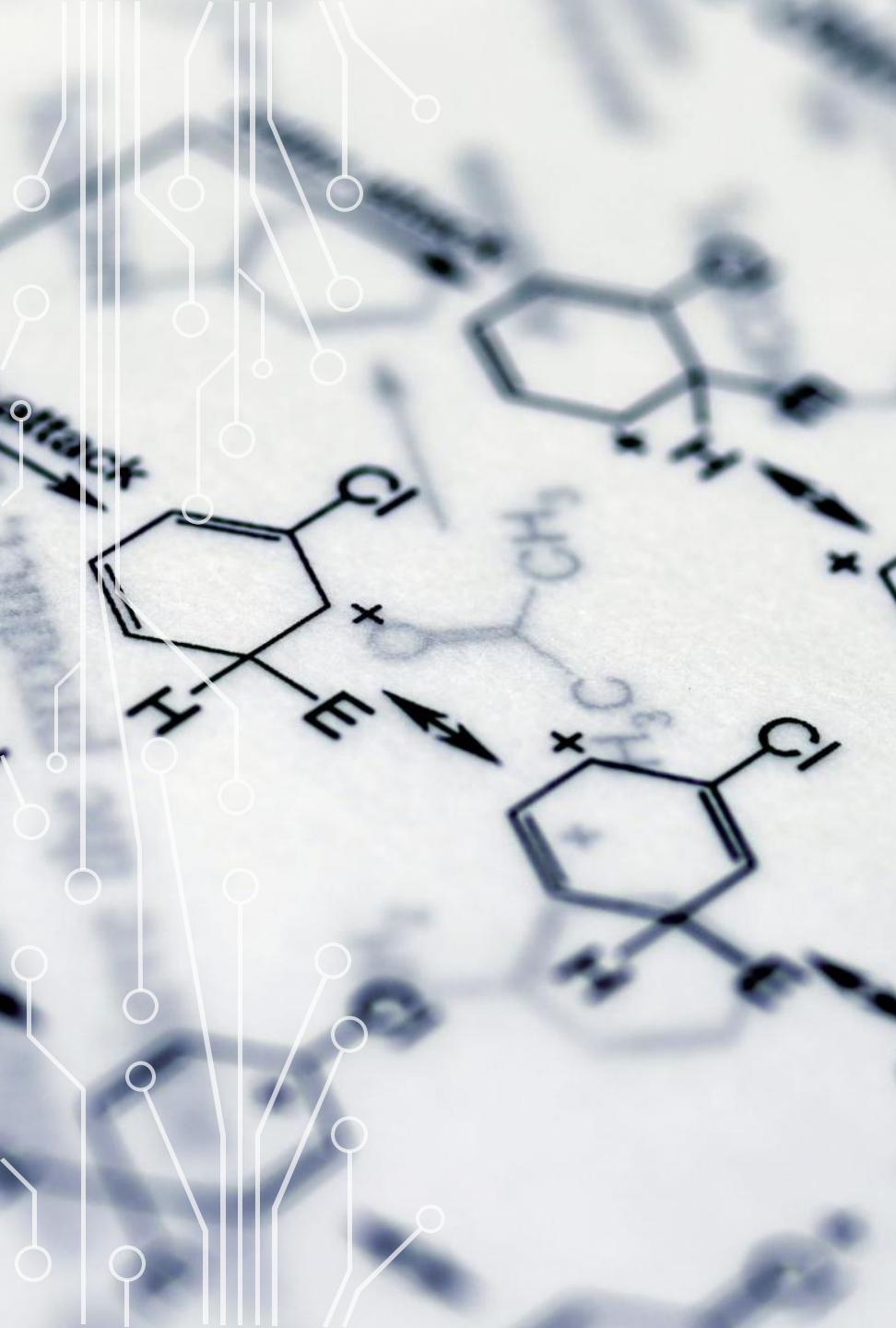
- FtsZ-ингибиторы (TXA-серия, PC190723 → TXA709).
- FtsZ-ингибиторы — это класс соединений, которые препятствуют работе белка FtsZ, необходимого для деления бактериальных клеток. Их можно использовать как антибактериальные препараты, поскольку подавление сборки FtsZ приводит к нарушению клеточного деления, образованию аномальных клеточных структур и гибели бактерий.
- LpxC-ингибиторы (ACHN-975 — провалился, но есть новые).
- LpxC-ингибиторы — это новый класс антибиотиков, нацеленных на фермент LpxC, который критически важен для синтеза липида A у грамотрицательных бактерий. Они обладают потенциалом для борьбы с устойчивыми к антибиотикам супербактериями, поскольку ингибируют жизненно важный этап в производстве их внешней мембранны. Исследования показывают многообещающие доклинические результаты, включая безопасность и эффективность новых LpxC-ингибиторов, таких как LPC-233.



7. АНТИБИОТИКИ + ИНГИБИТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Бета-лактам + ингибиторы бета-лактамаз нового поколения:

- Авибактам (с цефтазидимом) — лекарственное средство, подавляющее действие β -лактамазы. Используется в комбинации с другими антибиотиками: Цефтазидим/Авибактам (Avycaz) — одобрен: США(2015).
- Азtreонам — первый и единственный в настоящее время моноциклический бета-лактамный антибиотик — монобактам, который используется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями.
- Релебакам (с имипенемом)- Релебактам — это лекарственное средство, относящееся к ингибиторам бета-лактамаз, которое используется в комбинации с антибиотиками, такими как имипенем и циластин. Эта комбинация, одобренная в США под торговым названием Recarbrio, применяется для лечения осложнённых инфекций мочевыводящих путей, внутрибрюшных инфекций и пневмонии, вызванной резистентными бактериями. Релебактам сам по себе не является антибиотиком, а усиливает действие других антибиотиков, защищая их от разрушения ферментами бета-лактамазами, которые вырабатывают некоторые бактерии.
- Таниборбактам (в фазе III)- Таниборбактам — это новый вид ингибитора бета-лактамаз, который используется в сочетании с антибиотиками, такими как цефепим, для лечения инфекций, вызванных устойчивыми бактериями. Он блокирует активность ферментов (бета-лактамаз) у бактерий, которые разрушают антибиотики, что восстанавливает эффективность лекарства против таких бактерий, как *Enterobacteriales* и *Pseudomonas aeruginosa*.



8. НЕАНТИБИОТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ, КОТОРЫЕ ВСЁ РАВНО УБИВАЮТ БАКТЕРИИ

- Бактериофаги и лизины (эндоизины).
- Бактериофаги — это вирусы, которые поражают бактерии, а лизины — это ферменты, которые эти вирусы вырабатывают для разрушения бактериальной клетки. Бактериофаги используют лизины для выхода из клетки-хозяина, а также могут применяться как терапевтические средства (эндолизины), действующие против антибиотикорезистентных бактерий без вреда для полезной микрофлоры.
- Антивиулентные препараты (ингибиторы кворум-сенсинга, токсинов, адгезии). Антивиулентные препараты — это соединения, которые подавляют способность бактерий вызывать заболевание, а не убивают их напрямую. Их можно разделить на три основные группы: ингибиторы кворум-сенсинга, ингибиторы токсинов и ингибиторы адгезии. Ингибиторы кворум-сенсинга нарушают коммуникацию между бактериями, мешая им работать сообща для атаки на организм. Ингибиторы токсинов нейтрализуют бактериальные яды, а ингибиторы адгезии препятствуют прикреплению бактерий к клеткам-хозяевам
- Иммуномодуляторы (TLR-агонисты, стимуляторы врожденного иммунитета). Иммуномодуляторы, такие как [TLR-агонисты](#), — это вещества, которые стимулируют врожденный иммунитет, активируя [толл-подобные рецепторы \(TLR\)](#) на клетках иммунной системы. Они имитируют патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), запуская противовоспалительный ответ и активируя другие компоненты иммунной системы. Это используется в иммунотерапии, например, при лечении рака.

АНТИБИОТИКИ, ПОЯВИВШИЕСЯ В ЭПОХУ РЕЗИСТЕНТНОСТИ:

- Теиксобактин — антибиотик, показывающий высокую эффективность против мультирезистентного штамма золотистого стафилококка (исследования проводились на мышах), туберкулезной палочки, сибирской язвы, при этом не вызывающий побочных эффектов.
- Бедаквилин — противотуберкулезный препарат, ингибирующий ферменты, участвующие в клеточном дыхании микобактерий. Эффективен против штаммов с множественной, пре-широкой и широкой резистентностью, оказывает бактерицидное и бактериостатическое (убивает или блокирует активность) действие в зависимости от дозы.
- SkQ1 — митохондриально направленный антиоксидант, который в исследованиях НИИФХБ МГУ показал антибактериальную активность, поражая мемрану бактерий. На данный момент есть информация о его эффективности в отношении *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium sp.* и *Staphylococcus aureus*.



АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИКАМ

- В первую очередь это препараты для активной и пассивной иммунизации — вакцины и антитела. Уже разработаны и проходят испытания ДНК-вакцины против туберкулеза, сальмонеллеза и [ВИЧ](#). Генетическая иммунизация должна помочь обеспечить организму пожизненную защиту, буквально «встроить» в него правильный ответ вирусам. Также тестируются «обратные» вакцины, которые не содержат болезнетворных частиц вируса. Они должны будут работать против менингококковой, стрептококковой, стафилококковой инфекции, возбудителя малярии и ВИЧ.
- Другая альтернатива антибиотикам — бактериофаги: часть естественной микрофлоры кишечника, способная убивать отдельные бактерии. В медицине их [применяют](#) еще с начала XX века, но не слишком активно. Во-первых, сложно предсказать побочные реакции от такого лечения, поскольку геном фагов не изучен до конца. Во-вторых, если бактериофаг и будет эффективен против одного штамма бактерии, не факт, что он поможет против остальных.

- Еще одним потенциально эффективным веществом стали антимикробные пептиды — молекулы, которые могут убивать клетки патогенных микроорганизмов. Они являются частью врожденного иммунитета и элементом первичной защиты при инфекциях. Также их могут производить сами микроорганизмы: например, входящая в состав обогащенных йогуртов *Lactococcus casea* продуцирует пептид низин. В 2007 году велись клинические исследования пептидного препарата рамопланина, который должен был помочь против штаммов бактерий, которые резистентны к ванкомицину (гликопептидный антибиотик) или метронидазолу (противопротозойное вещество с антибактериальной активностью). Рамопланин показывал высокую активность, и в 2018 году даже шла речь о его выпуске на основе российских компонентов, однако в Реестре лекарственных средств России его нет до сих пор. Таким образом, найти то, что заменит ванкомицин при устойчивости к нему, пока не удается.

МОДИФИКАЦИЯ ИЗВЕСТНЫХ АНТИБИОТИКОВ

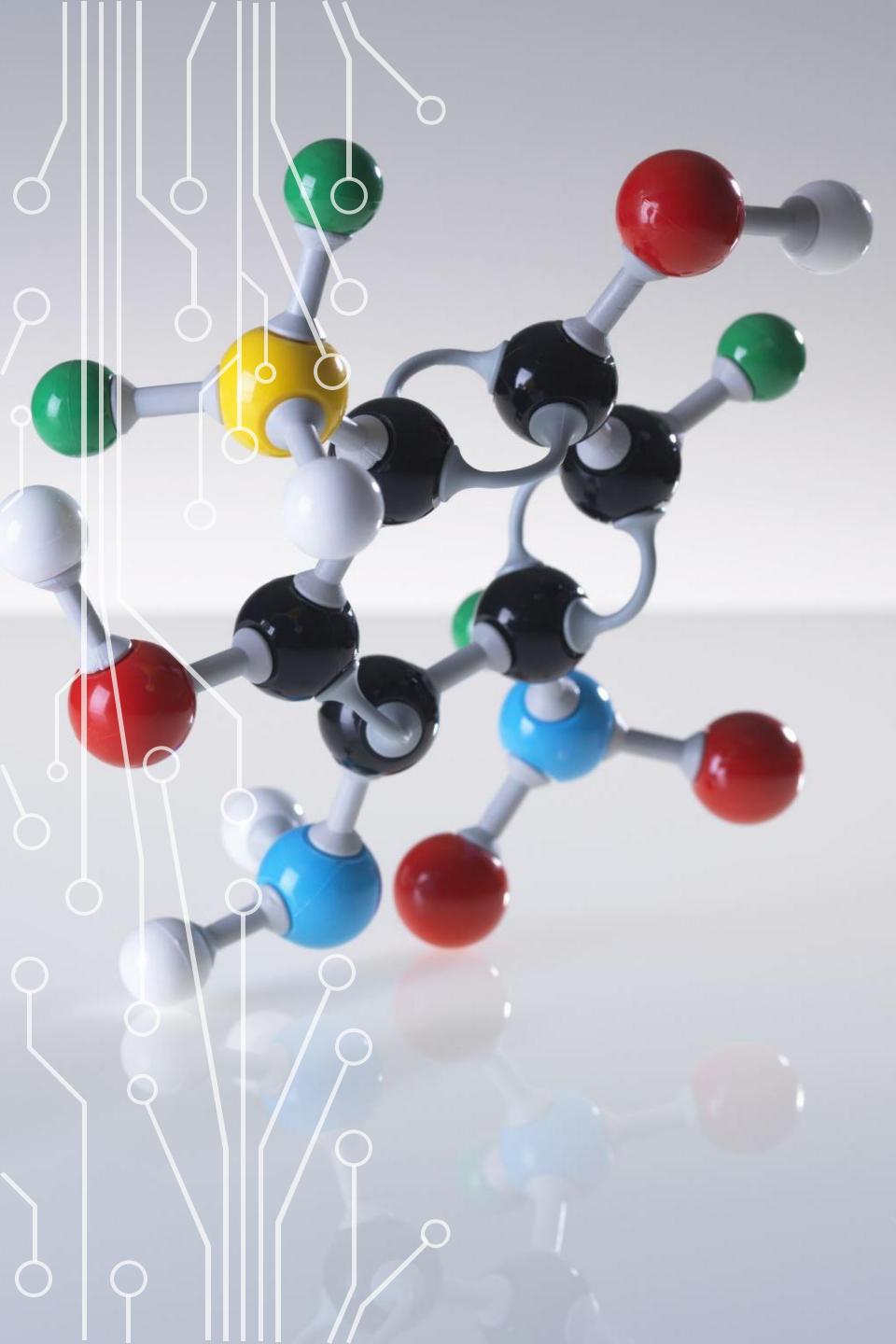
- Одной из первых стратегий создания новых антибактериальных средств является химическая модификация уже известных антибиотиков. Путем введения новых функциональных групп, изменения стереохимии или удлинения боковых цепей можно увеличить сродство молекулы к бактериальным мишениям, уменьшить действие бактериальных ферментов, разрушающих антибиотики. Примером такой модификации служат новые поколения β -лактамных антибиотиков, устойчивых к действию β -лактамаз, а также липогликопептиды (оритаванцин, далбаванцин), обладающие улучшенной проникающей способностью через бактериальную стенку.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ



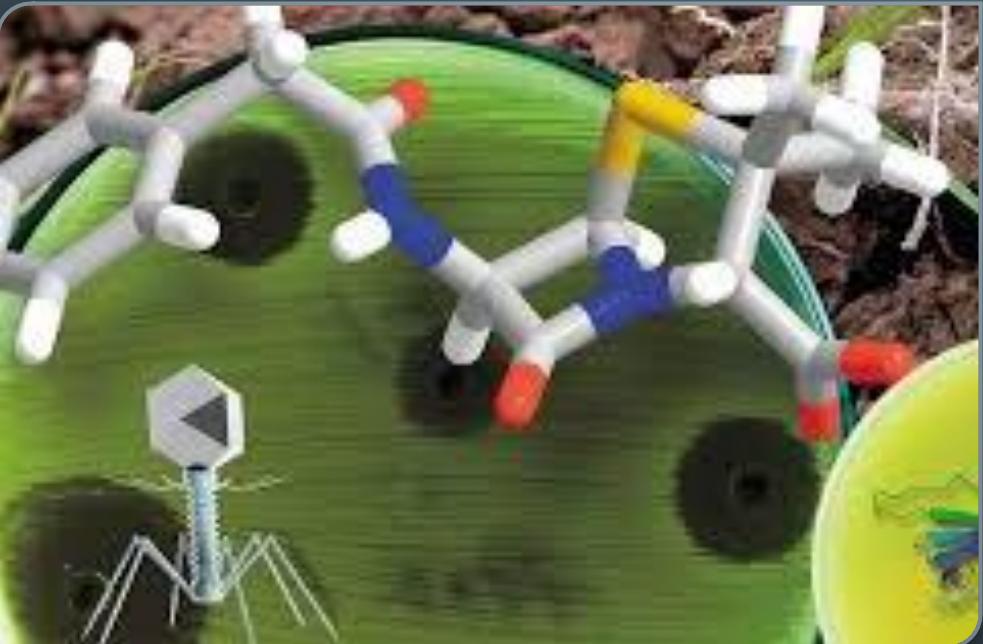
- Синтетическая биология открывает возможность создания совершенно новых молекулярных конструкций на основе биосинтетических кластеров. Гены, кодирующие синтез природных антибиотиков, могут быть комбинированы, модифицированы или перенесены в другие микроорганизмы для производства новых соединений. Ярким примером является технология платформы SynBio, позволяющая вносить изменения в поликетидсингтазы и нерибосомные пептидсингтазы, чтобы получать молекулы с уникальной структурой и свойствами. Такие методы позволяют расширять химическое разнообразие антибиотиков, создавая соединения, недоступные традиционными методами.



КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ

- Применение молекулярного моделирования и виртуального скрининга значительно ускоряет процесс поиска новых антибактериальных агентов. Эти методы позволяют заранее оценить взаимодействие молекулы с бактериальной мишенью, предсказать эффективность и возможные побочные эффекты. - 3 - Программные комплексы, такие как AutoDock, Schrödinger Suite, позволяют проводить докинг-исследования и оптимизировать структуру соединения на этапе «*in silico*». Это особенно важно при разработке ингибиторов новых мишеней, например, ферментов синтеза липополисахаридов или систем кворм-сенсинга бактерий.

БИОПОИСК И МЕТАГЕНОМИКА



- Современные методы секвенирования и анализа метагеномов позволили значительно расширить арсенал природных соединений с антибактериальной активностью. Изучение ДНК трудно культивируемых микроорганизмов из почвы, морских осадков, человеческого микробиома открывает доступ к уникальным биосинтетическим генам, ранее неизвестным науке. Примером успеха такого подхода стало открытие антибиотика тексобактин из некультивируемой бактерии *Eleftheria terrae*, обладающего активностью против грамположительных бактерий, включая *MRSA* и *Mycobacterium tuberculosis*.



- Ключевым направлением является поиск антибиотиков, действующих на ранее неизученные процессы в бактериальной клетке. Например, разрабатываются препараты, нарушающие работу транспорта ионов, ингибиторы систем секреции, ингибиторы взаимодействия бактерий с поверхностями (антиадгезивные агенты). - 4 - Еще одним важным направлением является разработка препаратов, разрушающих биопленки — устойчивые структуры, играющие ключевую роль в хронических инфекциях.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КАНДИДАТЫ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (2025 ГОД)

- Afabacin (Debio 1450) — FabI-ингибитор против стафилококков. Афабицин — это новый экспериментальный антибиотик, предназначенный для лечения инфекций, вызываемых *Staphylococcus*, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. Он действует путем ингибирования фермента FabI, необходимого для синтеза жирных кислот в бактериях, и является первым представителем своего класса антибиотиков. Исследуется его эффективность при лечении костных и суставных инфекций, а также острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей, где он показал сравнимую эффективность с ванкомицином и линезолидом.
- Sulopenem — оральный пениллин для неосложнённых ИМП. Сулопенем — это новый антибиотик класса [пенемов](#), используемый в комбинации с пробенецидом для лечения некоторых инфекций мочевыводящих путей (ИМП), особенно у пациенток с ограниченными вариантами лечения. Одобрен для применения в США в 2024
- Brilacidin — мимик дефензина. Брилацидин — один из немногих препаратов, нацеленных на коронавирус. В ходе приблизительно 8 клинических исследований с участием людей оценивали эффективность данного препарата для других терапевтических целей. Результаты этих исследований при участии более 460 пациентов указывают на эффективность и безопасность применения брилацидина. Данный препарат является многообещающим средством борьбы с коронавирусной инфекцией во время пандемии. В ходе лабораторных исследований была подтверждена способность брилацидина безопасно и эффективно подавлять активность SARS-CoV-2 и других многочисленных штаммов коронавирусов человека.
- CRS-3123 — против *C. difficile*. «CRS 3123» обычно относится к экспериментальному **антибиотику узкого спектра действия (прежнее название REP-3123)**, разработанному для лечения инфекций, вызванных *Clostridioides difficile*
- SPR206 — новый полимиксин-подобный с меньшей нефротоксичностью. SPR206 (также известен как **Upleganan**) — это исследуемый **антибиотик нового поколения** из класса полимиксинов, разработанный для лечения серьезных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (MDR)

ERAVACYCLINE, OMADACYCLINE, PLAZOMICIN — УЖЕ ОДОБРЕНЫ, АКТИВНО ВНЕДРЯЮТСЯ.

- Эравациклин — это синтетический антибиотик класса тетрациклинов, известный под торговым названием Ксерава. Он используется для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, вызванных чувствительными бактериями, включая устойчивые к другим антибиотикам штаммы. Препарат применяется внутривенно под наблюдением врача.
- Омадациклин (торговое название в США — Nuzyra) — это полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, относящийся к новому подклассу тетрациклических антибиотиков, называемому аминометилциклинами. Он используется для лечения определенных серьезных бактериальных инфекций у взрослых. Репарат одобрен для лечения: внебольничной бактериальной пневмонии (CABP). Острых бактериальных инфекций кожи и структур кожи (ABSSSI), включая инфекции, вызванные метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MRSA).
- Плазомицин — это аминогликозидный антибиотик, который используется для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных определенными бактериями. Он относится к новому поколению антибиотиков и применяется при инфекциях, вызванных многорезистентными штаммами, такими как некоторые виды *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Плазомицин вводится внутривенно и имеет такие побочные эффекты, как серьезные или необратимые побочные эффекты, поэтому применяется, когда более безопасные антибиотики неэффективны.

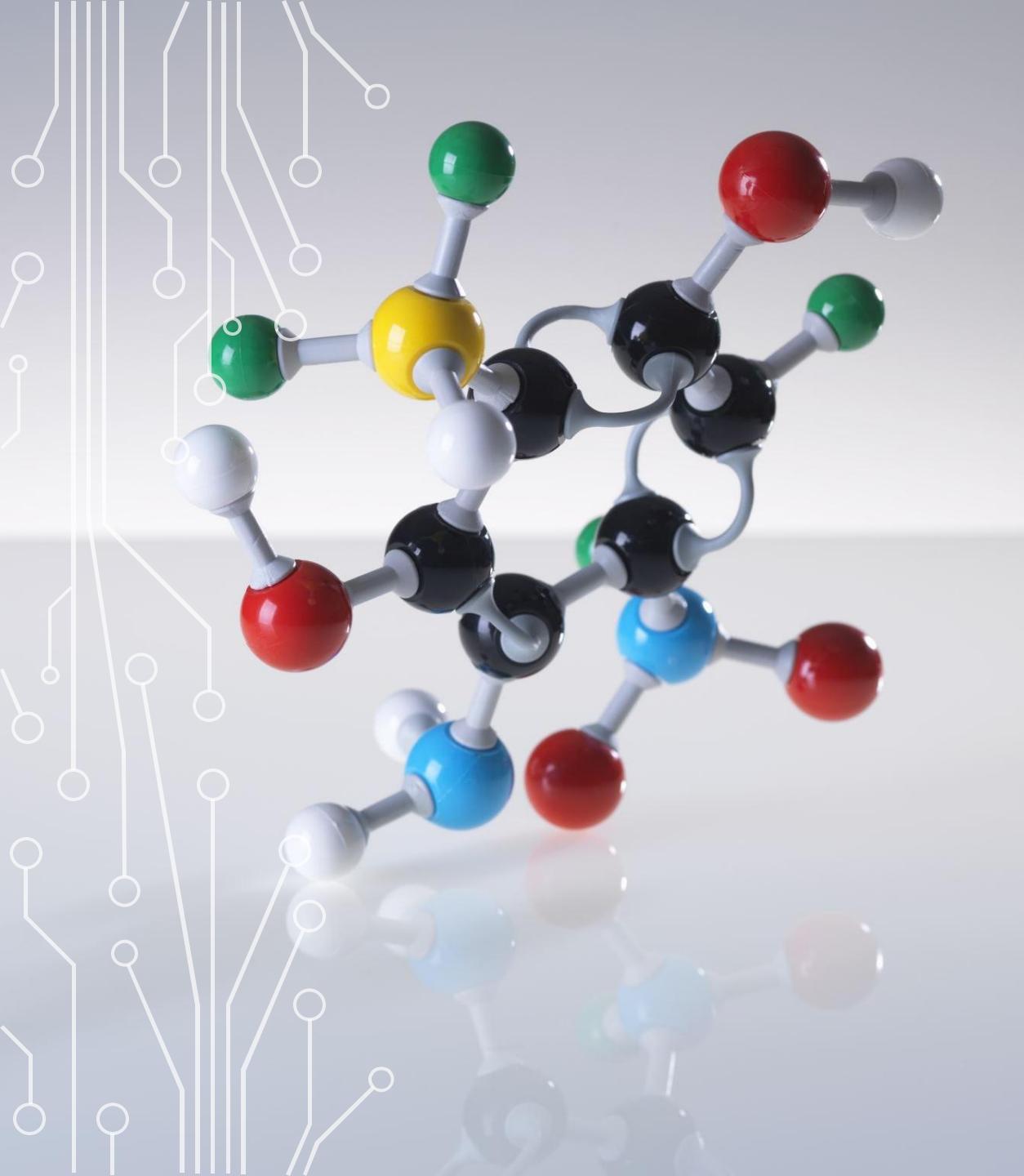
ПРОБЛЕМА ЗАТРАТ И РЕГУЛЯЦИИ

- Разработка нового антибиотика — процесс длительный и дорогостоящий. Средняя стоимость создания и вывода на рынок составляет около 1,5 миллиардов долларов, при этом коммерческая привлекательность низка из-за ограниченного применения (для резервного использования). Это приводит к уходу многих фармацевтических компаний из области антибиотиков. Для стимулирования исследований предлагаются меры государственной поддержки: налоговые льготы, расширенные патенты, программы ускоренной регистрации.

ЭТИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ



- Важной проблемой остается обеспечение глобального доступа к новым антибиотикам при одновременном контроле их применения, чтобы замедлить формирование резистентности. Необходима международная координация политики «разумного использования» антибиотиков, ограничение неконтролируемой продажи, мониторинг устойчивых штаммов.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Современные технологии синтеза новых антибиотиков открывают уникальные возможности для борьбы с устойчивыми инфекциями, сочетая достижения химии, биоинформатики, синтетической биологии и молекулярного моделирования. Однако успешное внедрение таких препаратов требует комплексного подхода, включающего научные, экономические, правовые и социальные меры. Будущее антимикробной терапии зависит от способности человечества объединить усилия в борьбе с антибиотикорезистентностью.