

Концепція

щодо використання альтернативних антибіотикотерапії засобів лікування та профілактики бактеріальних хвороб тварин та птиці.
(За результатами аналізу світових даних та власних досліджень).

автори: Ситюк М.П., Айшпур О.Є., Шай Д.С., Серeda О.В., Мельничук Ю.М.

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1. Основи та принципи використання антибіотиків.....	6
2. Механізм розвитку стійкості до антибіотиків.....	8
3. Типи та механізми стійкості бактерій до антибіотиків.....	14
4. Механізми антибіотикорезистентності у бактерій.....	15
4.1.1. Ефлюксні насоси, керовані АТФ (АЕП).....	18
4.1.2. Надродина основних фасилітаторів (MFS).....	18
4.1.3. Сімейство малої групи з множинною лікарською стійкістю (SMR).....	20
4.1.4. Сімейство екструзійних систем для отримання багатьох лікарських та токсичних сполук (MATE).....	22
4.1.5. Сімейство препаратів для виведення протеобактеріальних антимікробних сполук (PASE).....	23
4.1.6. Надродина клітин резистентного нодуляційного поділу (RND).....	25
4.2. Знижена проникність мембрани.....	26
4.3. Формування біоплівки.....	27
4.4. Модифікації цільового сайту.....	28
4.5. Ферментативна деградація антибіотиків.....	29
5. Стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю.....	30
5.1. Кворумне гасіння (QQ): спрямоване на бактеріальну комунікацію.....	31
5.2. Пробиотики, постбіотики, пребіотики та синбіотики.....	33
5.3. Стовбурові клітини.....	37
5.4. Імунотерапевтичні підходи.....	39
5.5. Антибактеріальна фотодинамічна терапія.....	41
5.6. Бактеріофаги та їхня роль у стійкості та чутливості до антибіотиків.....	48
5.7. Отрути тварин.....	50
5.7.1. Отрута скорпіона.....	50
5.7.2. Бджолина отрута.....	52
5.7.3. Зміїна отрута.....	52
5.7.4. Павутина.....	54
5.7.5. Потенційні побічні ефекти протимікробних засобів на основі отрути.....	55
5.8. Нанобіотика.....	56
6. Потенційні обмеження стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю.....	61

7. Моніторинг протимікробної резистентності (АМР), ізольованих штамів мікроорганізмів із зразків біоматеріалів від хворих та вимушенозабитих тварин.....	62
8. Довгостроковий моніторинг чутливості клінічних ізолятів E.coli до антибіотиків групи цефалоспоринів на свинарській фермі України.....	65
9. Висновки.....	66
Список використаних джерел.....	68

Вступ.

Напередодні Саміту 79-ї сесії Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй (ГА ООН79) та Тижня клімату в Нью-Йорку світова спільнота стоїть на критичному етапі. Дві найактуальніші проблеми нашого часу — зміна клімату та стійкість до антимікробних препаратів (АРМ) — знаходяться на передньому краї цьогорічних дискусій на високому рівні. Незважаючи на зростаюче визнання того, що ці дві кризи тісно взаємопов'язані, зусилля залишаються розрізненими. Оскільки світові суб'єкти у сфері охорони здоров'я та клімату прагнуть прискорити зусилля для досягнення нових зобов'язань, викладених у майбутній Політичній декларації щодо АРМ (2024), Пакті майбутнього та взаємопов'язаних Цілях сталого розвитку Організації Об'єднаних Націй (ЦСР) до 2030 року, дослідницькі ініціативи, інвестиційні стратегії та рішення у сфері охорони здоров'я повинні послідовно враховувати зміну клімату. Хоча жодну з криз не можна вирішити за одну ніч, а це вимагатиме відданої довгострокової участі, стратегії «Єдине здоров'я» допоможуть забезпечити, щоб населення світу та системи охорони здоров'я не були погано оснащені для запобігання або реагування на безпрецедентну кризу громадського здоров'я та навколишнього середовища.

Антимікробна резистентність (АРМ) загрожує здоров'ю людей і тварин, довкіллю та ринковій економіці в суспільствах. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) включила АРМ до 10 головних загроз для глобального здоров'я. ВООЗ оцінює, що 1,27 мільйона смертей у 2019 році безпосередньо пов'язані з інфекціями, стійкими до ліків, у всьому світі. Нове дослідження журналу Lancet, опубліковане у 2024 році, показує, що якщо не контролювати ситуацію, кількість інфекцій, спричинених АРМ, може зрости майже на 70% до 2050 року, а між 2025 і 2050 роками у світі зареєстровано понад 39 мільйонів сумарних смертей. Цей вплив на населення призведе до додаткових втрат річного ВВП у розмірі 3,4 трильйона доларів (близько 10 000 доларів на людину в США) та штовхне 24

мільйони людей (приблизно населення Техасу) до крайньої бідності протягом наступного десятиліття.

Загроза антимікробної резистентності полягає у зростанні та поширенні інфекцій, які важко або навіть потенційно неможливо лікувати антимікробними препаратами. Ця загроза ще більше посилиться зміною клімату, в результаті чого люди, особливо мешканці країн з низьким та середнім рівнем доходу, які непропорційно постраждають від зміни клімату, помруть від інфекцій, які можна було лікувати протягом десятиліть.

Зменшення загрози антимікробної резистентності (АМР) на глобальному рівні буде довгостроковим та складним завданням. Хоча повністю уникнути АМР неможливо, втратити це природні еволюційні прояви, основними руйнівними силами розвиток та поширення АМР є результатом діяльності людини, а це означає, що зміни поведінки у способах призначення та використання антибіотиків можуть суттєво вплинути на підвищення поширеності АМР. Більше того, взаємозв'язок між АМР та змінами кліматом пропонує світовий спільнотний шлях до спільного, багатосекторального та трансдисциплінарного підходу «Єдине здоров'я», який прагнуть та пом'якшити те, як навколишнє середовище ще більше посилює АМР.

На жаль, навіть якби світ сьогодні припинив використання всього викопного палива, температура на планеті продовжувалася й потеплішала ще кілька років, створюючи екосистеми, які сприяють, розмноженню та еволюції бактерій, росту стійких до ліків. Хоча це похмура та тривожна історія, вона лише підкреслює важливість розуміння та вирішення проблеми впливу зміни клімату та факторів екологічного ризику на здоров'я населення.

На щастя, швидке зростання кліматично-оздоровчого ландшафту в останні роки дозволило світовій спільноті охорони здоров'я встановити найкращі практики та рекомендації для формування стратегії захисту громадського здоров'я, включаючи подолання кризи антимікробної резистентності (АМР). Наприклад, створення стійких та кліматично

адаптованих систем охорони здоров'я, а також громадської та міської інфраструктури, здатної передбачати та протистояти стихійним лихам, пов'язаним з кліматом, таким як пов'язані та посухи, може мати надзвичайний мультиплікаційний ефект. Кліматично стійкі системи можуть запобігти перетворенню місцевого середовища на розсадку для зростання та розвитку бактеріальних та трансмісивних захворювань, водночас забезпечуючи продовження функціонування національних систем охорони здоров'я в умовах надзвичайних кліматичних ситуацій, щоб забезпечити безперервний доступ для тих, хто зазнає впливу та потребує допомоги. У нещодавньому дослідженні 2024 року, опублікованому журналом Lancet, зазначається, що в світі покращено якість медичної допомоги при інфекціях та кращим доступом та використанням антибіотиків системи охорони здоров'я могли б запобігти 92 мільйонам сумарних смертей у період з 2025 по 2050 рік.

Частиною цих зусиль для зміцнення стійкості до змін клімату має бути також забезпечено більш оптимальних зосереджень на системах первинної медичної допомоги, щоб забезпечити як постачальників медичних послуг, так і їх місце необхідними ресурсами, навчання та інформацію для збереження безпечних практик призначення та споживання антибіотиків, а також мати можливість відмовитися від здорової поведінки. для обмеження поширення інфекції. Зусілля, спрямовані на посилення та розширення доступу до комплексних профілактичних та первинних медичних рішень, що реагують на місцеві кліматичні проблеми та фактори екологічного ризику, будуть основою для обмеження впливу змін клімату на здоров'я місцевого населення та забезпечення рівності у сфері охорони здоров'я. Крім того, рішення первинної медичної допомоги залишаються найбільш фінансово ефективним підходом до зміцнення стійкості та стійкості системи охорони здоров'я.

ВООЗ рекомендує фермерам та харчовій промисловості припинити регулярне використання антибіотиків для стимуляції росту та запобігання захворюванням у здорових тварин.

Нові рекомендації ВООЗ спрямовані на збереження ефективності антибіотиків, важливих для медицини людини, шляхом зменшення їх непотрібного використання у тварин. У деяких країнах приблизно 80% загального споживання медичних важливих антибіотиків припадає на тваринницький сектор, переважно для стимулювання росту здорових тварин.

Рекомендації ВООЗ щодо використання медично важливих антимікробних препаратів у тварин, які використовуються для виробництва харчових продуктів

Надмірне та неправильне використання антибіотиків у тварин і людей погіршує зростання загрози стійкості до антибіотиків. Деякі види бактерій, що викликають серйозні інфекції у людей, вже розвинули стійкість до необхідних або всіх доступних методів лікування, і в дослідницькому процесі залишається дуже мало перспективних варіантів.

«Відсутність ефективних антибіотиків є такою при серйозній зазрозі безпеці, як і раптовий спалах смертельної хвороби», — каже доктор Тедрос Адханом Гебреесус, генеральний директор ВООЗ. «Рішучі та стійкі дії в усіх секторах є життєво важливими, якщо ми хочемо зупинити зростання стійкості до антимікробних препаратів та зберегти безпеку світу».

Систематичний огляд, опублікований сьогодні в журналі *The Lancet Planetary Health*, показав, що втручання, що обмежують використання антибіотиків у тварин, які використовують для виробництва харчових продуктів, зменшили кількість бактерій, стійких до антибіотиків, у цих тварин до 39%. Це дослідження знову вплинуло на розробку нових рекомендацій ВООЗ.

ВООЗ наполегливо рекомендує загальне скорочення використання всіх класів медично важливих антибіотиків у тварин, які використовуються для виробництва харчових продуктів, у тому числі повне обмеження цих

рекомендованих антибіотиків для стимуляції росту та профілактики захворювань без встановлення діагнозу. Здорові тварини повинні отримувати антибіотики для профілактики захворювань лише у випадку, якщо воно було діагностовано в інших тварин у тому ж стаді, череді або популяції риб.

За можливості, хворих тварин слід обстежити, щоб застосувати найефективніший та найрозумніший антибіотик для лікування їх конкретної інфекції. Антибіотики, які використовують для лікування тварин, слід вибирати з тих, які ВООЗ перераховувала як «найбільш важливе» для здоров'я людини, а не з тих, що класифіковані як «найвищий пріоритет, критичне значення». Ці антибіотики часто є останньою лінією або одним із обмежених методів лікування, доступних для лікування серйозних бактеріальних інфекцій у людей.

«Наукові дані свідчать про те, що посилене використання антибіотиків у тварин може сприяти виникненню стійкості до антибіотиків», — каже доктор Казуакі Міягісіма, директор Департаменту безпеки харчових продуктів та зоонозів ВООЗ. «Обсяг антибіотиків, які використовують у тварин, зростає в усьому світі через зростання попиту на продукти тваринного походження, які часто виробляються в умовах інтенсивного тваринництва».

Багато країн вже вжили заходи щодо зменшення використання антибіотиків у тваринництві. Наприклад, з 2006 року Європейський Союз заборонив використання антибіотиків для стимуляції росту. Споживачі також підвищують попит на м'ясо, вирощене без рутинного використання антибіотиків, а деякі великі харчові мережі запроваджують політику «без антибіотиків» для своїх поставок м'яса.

Альтернативні варіанти використання антибіотиків для профілактики захворювань у тварин включають покращення гігієни, кращу вакцинацію та зміни в методах утримання та вирощування тварин.

Керівні принципи використання ВООЗ щодо медично важливих антимікробних препаратів у тварин, які використовуються для виробництва харчових продуктів, базуються на десятиліттях експертних звітів та

оцінюють роль використання сільськогосподарських антибіотиків у підвищенні загрозовості до антибіотиків. Вони також сприяють досягненню цілей Глобального плану щодо стійкості до антимікробних препаратів, прийнятого Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2015 році, та Декларації Засідання високого рівня Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй з питань стійкості до антимікробних препаратів, прийнятої у 2016 році.

Отже, антибіотикорезистентність є значною світовою соціальною проблемою на всіх континентах світу і особливо у промисловому типі господарювання.

1. Основи та принципи використання антибіотиків.

За науковими повідомленнями Y. Habboush та N. Guzman, 2023 р. нижче наведена наукова інформація щодо принципів використання антибіотиків, механізму стійкості та ефективність їх за клінічного використання. Антибіотики – це потужні препарати, що використовуються для боротьби з колись смертельними захворюваннями. Як і будь-які потужні ліки, антибіотики мають широкий спектр побічних ефектів. Правильне використання таких засобів має високий позитивний ефект, який переважає ризику. Однак, якщо антибіотики використовуються без потреби, пацієнти не відчують жодної користі, поки їхня схильність до побічних ефектів залишається. Більше того, антибіотики порушують склад інфекційного агента, що призводить до адаптації або мутацій бактерій, а отже, до появи нових штамів, стійких до поточного режиму антибіотикотерапії. Неправильне використання антибіотиків у одного пацієнта може призвести до розвитку стійкого штаму, який поширюється на інших пацієнтів, які не вживають антибіотики, що робить цю проблему нагальною проблемою охорони здоров'я. У 2015 році 30% призначених амбулаторних антибіотиків були непотрібними, причому гострі респіраторні інфекції мали найвищий рівень непотрібного використання антибіотиків – 50%. У цьому заході

розглядаються міркування щодо використання антибіотиків та обговорюється роль міждисциплінарної команди в навчанні пацієнтів та медичних працівників тому, коли вони необхідні, а коли їх слід уникати.

Визнання проблем, пов'язаних із використанням антибіотиків, існує з моменту їх раннього клінічного впровадження в 1940-х роках. Відтоді використання антимікробних препаратів, а часто й їх неналежне використання, зростає. Резистентність до антибіотиків у Сполучених Штатах вбиває приблизно 23 000 пацієнтів на рік і призводить до додаткових медичних витрат на суму понад 20 мільярдів доларів. Програма управління антибіотиками була створена для боротьби з цією тенденцією та визнана в 1996 році, щоб привернути увагу до зростання смертності та захворюваності, пов'язаних з неналежним використанням антибіотиків. Антимікробні засоби принаймні частково відповідають за розвиток серйозних інфекцій, таких як золотистий стафілокок, ванкоміцин-резистентні ентерококи, ентеробактерії, що продукують В-лактамазу розширеного спектру дії, та інші інфекційні агенти. Програми управління спрямовані на покращення клінічних результатів, зниження резистентності до антибіотиків та зменшення витрат на охорону здоров'я. У 2007 році програми управління були визнані на національному рівні та підкріплені публікацією рекомендацій щодо управління від Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA) у співпраці з Американською асоціацією епідеміології охорони здоров'я (SHEA). Ці рекомендації були корисними для розробки інституційної програми для покращення контролю за антимікробними засобами .

Антибіотики – це потужні препарати, що використовуються для боротьби з колись смертельними захворюваннями. Як і будь-які потужні ліки, антибіотики мають широкий спектр побічних ефектів. Правильне використання таких засобів має високий позитивний ефект, який переважає ризику. Однак, якщо антибіотики використовуються без потреби, пацієнти не відчують жодної користі, поки їхня схильність до побічних ефектів все ще присутня. Більше того, антибіотики порушують склад інфекційного агента,

що призводить до адаптації або мутацій бактерій, а отже, до появи нових штамів, стійких до поточного режиму антибіотикотерапії. Неправильне використання антибіотиків у одного пацієнта може призвести до розвитку стійкого штаму, який поширюється на інших пацієнтів, які не використовують антибіотики, що робить цю проблему нагальною проблемою охорони здоров'я. У 2015 році 30% призначених амбулаторним пацієнтам антибіотиків були непотрібними, причому гострі респіраторні інфекції мали найвищий рівень непотрібного використання антибіотиків – 50%.

Резистентність до антибіотиків виникає, коли бактерії еволюціонують, щоб уникнути їхньої дії за допомогою різних механізмів. Поширення генів стійкості до антибіотиків є екологічною проблемою та проблемою громадського здоров'я. Деякі бактерії здатні нейтралізувати антибіотик, змінюючи його компонент, роблячи його неефективним. Інші можуть бути здатні експортувати антибіотики з бактерій, а деякі можуть змінювати свою зовнішню структуру та рецептори таким чином, щоб антибіотики не могли до них прикріплюватися. Ці механізми можуть призвести до того, що деякі бактерії виживуть після використання конкретного антибіотика та розвинуть резистентність, яка може передаватися іншим бактеріям у міру їх розмноження. Бактерії також можуть стати резистентними через мутацію свого генетичного матеріалу.

2. Механізм розвитку стійкості до антибіотиків.

Механізм розвитку стійкості до антибіотиків зазвичай поділяють на такі чотири групи:

1. **Внутрішня резистентність:** Бактерії можуть вижити після дії антибіотика завдяки внутрішній резистентності, що розвивається внаслідок еволюції, шляхом зміни своєї структури або компонентів. Наприклад, антибіотик, який впливає на механізм утворення клітинної стінки бактерій, такий як пеніцилін, не може впливати на бактерії, які не мають клітинної стінки.

2. Набута стійкість: Бактерії можуть набути здатності протистояти дії певного антимікробного засобу, до якого вони раніше були чутливі. Бактерії можуть набути стійкості через нову генетичну мутацію, яка допомагає бактерії вижити, або шляхом отримання ДНК від бактерії, яка вже є стійкою. Прикладом є стійкість *Mycobacterium tuberculosis* до рифаміцину.
3. Генетичні зміни: ДНК бактерій може змінюватися та змінювати вироблення білка, що призводить до появи різних бактеріальних компонентів та рецепторів, через що бактерії не розпізнаються антибіотиком. Бактерії, що перебувають у спільному середовищі, можуть містити внутрішні генетичні детермінанти резистентності, які змінюють геноміку бактерій. Прикладом є резистентність *Escherichia coli* (*E. coli*) та *Haemophilus influenzae* до триметоприму.
4. Перенесення ДНК: Бактерії можуть ділитися генетичними компонентами з іншими бактеріями та передавати стійку ДНК шляхом горизонтального перенесення генів. Зазвичай бактерії отримують зовнішній генетичний матеріал через три основні етапи:
 - Трансформація (шляхом включення оголеної ДНК)
 - Трансдукція (через процес фагоцитозу)
 - Кон'югація (через прямий контакт).

Прикладом є стійкість золотистого стафілокока до метициліну (MRSA).

Деякі організми стійкі до багатьох антибіотиків. Наприклад, ізольовані кишкова паличка та ентерокок, які пригнічуються цефокситином, ципрофлоксацином або еритроміцином, зазвичай стійкі принаймні до одного антибіотика, а іноді й до кількох типів антибіотиків, включаючи макроліди, тетрацикліни, бета-лактами, хінолони, сульфаніаміди, тетрацикліни та рифаміцин.

У минулому медицина могла випереджати стійкість до антимікробних препаратів завдяки дослідженням та розробці нових агентів для подолання різних типів резистентності; однак, з нещодавньою появою ванкоміцин-

резистентних ентерококів та нових підтипів метицилін-резистентного золотистого стафілокока, стійкість до антибіотиків є більш поширеною і може бути мінімізована лише за допомогою раціонального використання. Щоб боротися зі зростаючим використанням антибіотиків, медичні працівники та фахівці охорони здоров'я повинні співпрацювати, щоб зменшити неналежне використання антибіотиків. Лікарям доведеться збалансувати ризики відсутності лікування або неадекватного лікування з ризиком використання антибіотиків щодо побічних ефектів, лікарської взаємодії, вартості та стійкості до антибіотиків. З клінічної точки зору, багато лікарів можуть не бути дуже стурбованими своїми звичками призначення антибіотиків, оскільки багато пацієнтів очікують отримати антибіотик, коли вони звертаються до лікаря з проблемою, яку вони сприймають як бактеріальну. Дидактична освітня бесіда з пацієнтом необхідна, щоб змінити феномен надмірного призначення препаратів. Пацієнтів слід навчати вірусній етіології різних синдромів інфекційних захворювань, при яких антибіотики не потрібні. Призначення антибіотиків за цих обставин є марним. Це піддає пацієнтів небажаним побічним ефектам або лікарській взаємодії та збільшує витрати на охорону здоров'я, а також сприяє розвитку резистентності до антимікробних препаратів. Наприклад, пацієнт з інфекційним мононуклеозом, який лікується пероральним амоксициліном, отримує висип .

Контрольне використання антибіотиків має на меті надати керівництво щодо належного використання антибіотиків. Одним із загальних принципів є емпіричне лікування пацієнтів, а потім адаптація антибіотикотерапії на основі результатів мікробіологічних досліджень. Існує кілька стратегій, на яких може зосередитися програма контролю, такі як освітні, обмеження щодо формулярів антимікробних препаратів, проспективний аудит та зворотний зв'язок, комп'ютерні повідомлення, технології молекулярного тестування, застосування рекомендацій щодо управління та міждисциплінарні стратегії. Основними компонентами програми контролю використання антибіотиків є відданість керівництва, підзвітність, експертиза в галузі антибіотиків, дії

щодо адаптації використання антибіотиків, відстеження використання антибіотиків, звітність про використання антибіотиків та навчання клініцистів належному використанню антибіотиків.

Резистентність до антибіотиків стала серйозною глобально-світовою проблемою громадського здоров'я, що головним чином пояснюється невибірковим використанням антибіотиків у сфері охорони здоров'я, ветеринарії, аквакультури та сільського господарства [1, 2]. Ця тенденція каталізувала поширення бактерій, стійких до антимікробних препаратів (АРП), що ставить під сумнів нашу здатність боротися з інфекційними захворюваннями [2, 3]. Незважаючи на зусилля щодо розробки нових фармацевтичних рішень, інфекції, спричинені такими патогенами, як *Pseudomonas aeruginosa* та мультирезистентними ентеробактеріями, стають дедалі стійкішими до існуючих антибіотиків [4]. Всесвітня організація охорони здоров'я відносить антибіотикорезистентність до однієї з 10 головних загроз для здоров'я людей у світі [5]. Ця криза підкреслює нагальну потребу у відповідальному управлінні антибіотиками, нових терапевтичних стратегіях та продовженні досліджень для стримування поширення АРП. Тестування на чутливість до антимікробних препаратів *in vitro* відіграло вирішальну роль в оцінці рівнів резистентності, причому мультирезистентні мікроби стали центральною проблемою [5].

Резистентність до антибіотиків – це складний природний процес, на який впливають умови навколишнього середовища, щільність мікробної спільноти та широке використання антибіотиків у сфері охорони здоров'я, сільського господарства та виробництва харчових продуктів [6]. Патогени, стійкі до антибіотиків, поширюють гени резистентності за допомогою кількох механізмів горизонтального переносу генів (ГПГ), включаючи трансформацію, кон'югацію та трансдукцію. Крім того, везикули зовнішньої мембрани (ЗМ) служать засобом генетичного обміну, що ще більше посилює поширення ознак резистентності серед бактеріальних популяцій [7]. Відкриття пеніциліну в 1928 році стало поворотним моментом у розробці

ліків, що призвело до поточного річного виробництва близько 100 000 тонн антибіотиків [8]. Однак багато видів бактерій розвинули стійкість до кількох препаратів, що призводить до множинної лікарської стійкості [9]. Ця еволюція від початкового прориву пеніциліну до нинішньої кризи широкого поширення резистентності підкреслює нагальну потребу в інноваційних стратегіях боротьби з резистентністю до антимікробних препаратів та захисту здоров'я населення. Адаптивний характер бактерій та постійний тиск з боку використання антибіотиків підкреслюють складність цієї проблеми та важливість розробки нових підходів для підтримки ефективного лікування інфекційних захворювань.

Множинна лікарська стійкість (МЛС) зазвичай стосується бактерій, стійких до трьох або більше різних класів антибіотиків [10, 11]. Втрати людини від антимікробної стійкості (АРС) є серйозними, спричиняючи понад 700 000 смертей щорічно у всьому світі, а прогнози сягнуть 10 мільйонів до 2050 року [5]. Економічний вплив є не менш вражаючим, оскільки, за прогнозами, АРС коштуватиме 100 трильйонів доларів США щорічно до 2050 року [12]. Глобальні оцінки показують, що антибіотикорезистентність створює серйозний економічний тягар, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, через тривале перебування в лікарні, вищі витрати на лікування та підвищену смертність. Загальну світову вартість антимікробної стійкості важко точно кількісно оцінити, але дослідження показують, що антибіотикорезистентність може спричинити до 10 мільйонів смертей щорічно до 2050 року, що суттєво вплине на витрати на охорону здоров'я в усьому світі [13]. Крім того, економічні витрати на один спожитий антибіотик варіюються залежно від класу препарату та рівня доходу, що підкреслює необхідність комплексних політичних втручань [14]. Для більш глибокого глобального аналізу необхідна подальша інтеграція даних між різними системами охорони здоров'я [15]. Ця тривожна статистика підкреслює нагальну потребу в рішучих діях у боротьбі з стійкістю до

антибіотиків, щоб пом'якшити як руйнівні втрати людських життів, так і величезне економічне навантаження на глобальні системи охорони здоров'я.

Розробка нових антибіотиків стикається зі значними науковими, економічними та регуляторними викликами, які ще більше ускладнюють боротьбу з резистентністю до антимікробних препаратів [16]. Фармацевтичні компанії все частіше відмовляються від досліджень антибіотиків через низьку фінансову віддачу та високі витрати на розробку, причому оцінки свідчать про те, що виведення нового антибіотика на ринок вимагає приблизно 1 мільярда доларів США та 10–15 років досліджень [17, 18]. Складний регуляторний ландшафт, суворі вимоги безпеки та обмежені ринкові стимули створюють суттєві перешкоди для фармацевтичних інновацій [19, 20]. Більше того, швидка поява механізмів бактеріальної резистентності означає, що нещодавно розроблені антибіотики швидко стають менш ефективними, що ще більше знижує економічну життєздатність досліджень антибіотиків [21]. З наукової точки зору, складність бактеріальної адаптації в поєднанні зі зростаючою складністю механізмів резистентності робить відкриття нових антимікробних сполук надзвичайно складним [22]. Традиційні методи скринінгу дали зменшену віддачу, що вимагає більш просунутих підходів, таких як комп'ютерний дизайн ліків, метагеномне дослідження та міждисциплінарні стратегії, що інтегрують мікробіологію, генетику та передові обчислювальні методи [23, 24].

У цьому комплексному огляді розглядаються складні механізми стійкості до антибіотиків у бактерій з множинною лікарською стійкістю, зосереджуючись на чотирьох ключових процесах: обмеженні всмоктування ліків, зміні мішеней ліків, інактивації ліків та активному виведенні ліків. Ці механізми різняться залежно від морфології та структури бактеріальних клітин, впливаючи як на набуту, так і на вроджену резистентність. У цьому огляді досліджуються стратегії зменшення еволюції резистентності та підвищення ефективності антимікробних препаратів, виділяючи такі перспективні підходи, як інгібітори кворум-сенсорів (QSI) та кворум-гасники

(QQ). Нові відкриття включають чутливість деяких резистентних штамів до отрути скорпіона, потенціал блокування білка DsbA та ефективність антибактеріальної фотодинамічної терапії проти резистентного *золотистого стафілокока*. У цьому огляді також обговорюються інноваційні підходи, що виходять за рамки традиційної фармакології, включаючи використання мезенхімальних стовбурових клітин, імунотерапевтичних клітин, антимікробних пептидів та пробіотиків, причому останні демонструють потенціал у зменшенні генів стійкості до антибіотиків у шлунково-кишковому середовищі.

3. Типи та механізми стійкості бактерій до антибіотиків

Механізми стійкості бактерій до антибіотиків можна всебічно розділити на три основні типи: внутрішню, набуту та адаптивну стійкість. Кожен тип являє собою окрему стратегію, яку використовують бактерії для виживання під впливом антибіотиків.

2.1. Внутрішній опір

Внутрішня резистентність – це природна та невід’ємна характеристика бактеріальних видів, що корениться у фундаментальних хромосомних елементах. Цей тип резистентності включає структурні бар’єри, такі як ліпополісахариди (ЛПС) у грамнегативних бактерій, гени резистентності до антимікробних препаратів (ГРП) та природні захисні механізми. Ключові особливості включають бета-лактамази, насоси виведення антимікробних препаратів та структурні варіації, що запобігають проникненню антибіотиків [25].

2.2. Набута резистентність

Набута резистентність передбачає горизонтальний перенос генетичного матеріалу між видами бактерій, що дозволяє динамічно поширювати ознаки резистентності. Цей механізм дозволяє бактеріям набувати резистентності через такі процеси, як кон’югація, трансформація та трансдукція. Потенціал міжвидової передачі генів резистентності робить цей тип резистентності

особливо тривожним, оскільки він може швидко поширити резистентність до антибіотиків за межі окремих бактеріальних популяцій [25].

2.3. Адаптивний опір

Адаптивна резистентність виникає внаслідок тиску навколишнього середовища в межах мікробних ніш, що характеризується динамічними клітинними реакціями на антибіотичний стрес. Ці адаптивні механізми включають модифікації проникності клітин, формування біоплівки та метаболічні адаптації, що дозволяють бактеріям виживати в складних умовах. Здатність швидко змінювати клітинні стратегії надає бактеріям значну перевагу у виживанні порівняно з антимікробною терапією [25]. Конкретні механізми, що зумовлюють підвищену резистентність, є багатогранними, включаючи формування біоплівки, зміну місць зв'язування антибіотиків, виробництво ферментативної деактивації антибіотиків, зниження проникності мембран та активний відтік антимікробних препаратів. Коли ці механізми резистентності сходяться та взаємодіють, вони можуть синергетично сприяти підвищенню лікарської резистентності, значно ускладнюючи стратегії лікування [25]. У таблиці 1 підсумовано та наведено багатовимірний погляд на механізми бактеріальної резистентності.

4. Механізми антибіотикорезистентності у бактерій.

Механізми бактеріальної резистентності до антибіотиків включають ферментативну модифікацію або інактивацію антибіотика, знижену спорідненість зв'язування антибіотика з його бактеріальними молекулярними мішенями, горизонтальний перенос генів через плазміди, що несуть гени, пов'язані з множинною лікарською резистентністю (МЛР), між видами, зміни проникності поверхні бактеріальної клітини, надмірну експресію ефлюкських насосів, здатних розпізнавати та виводити широкий спектр антибіотиків з різними механізмами дії, а також генетичні варіації, такі як поліморфізми або вставки в послідовності ДНК, що кодують транскрипційні регулятори (Рисунок 1) [33].

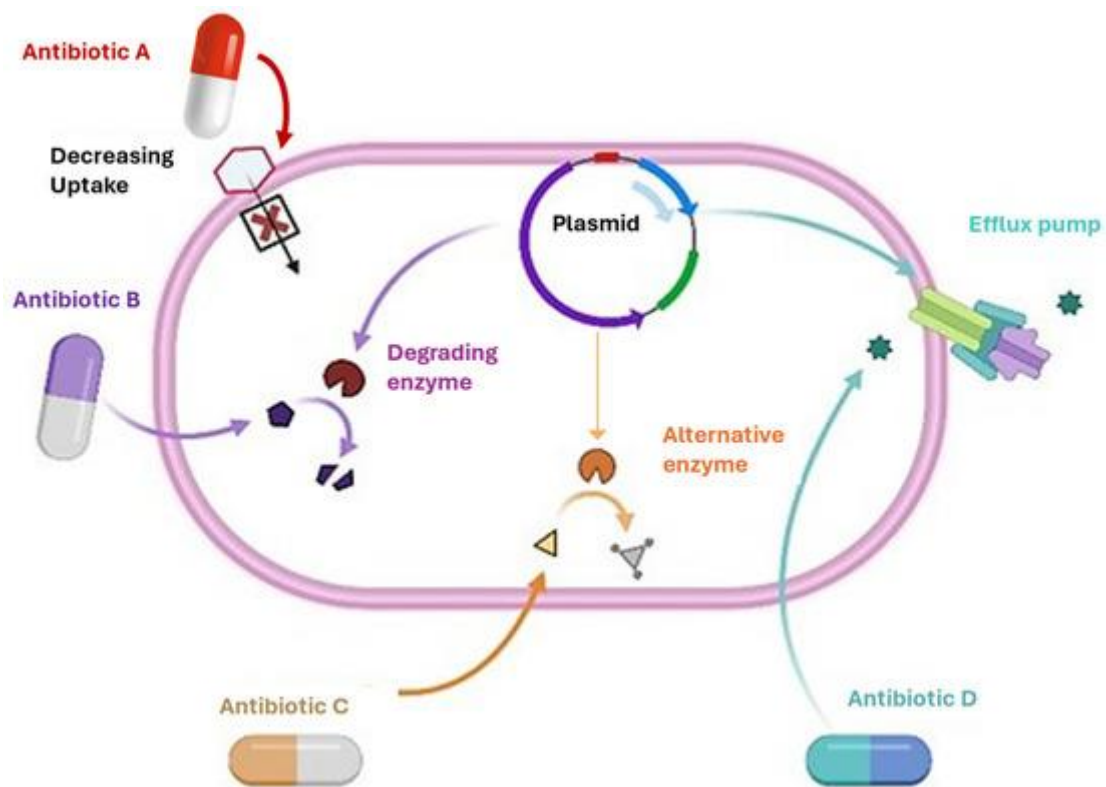


Рисунок 1. Механізми стійкості до антибіотиків у бактерій включають зниження поглинання (антибіотик А, червоний), деградацію ферментів (антибіотик В, фіолетовий), мутацію резистентності (антибіотик С, помаранчевий) та насоси витікання (антибіотик D, синьо-зелений).

Ефлюксні помпи – це невід’ємні мембранні транспортери, які відіграють вирішальну роль у бактеріальному патогенезі, метаболізмі та множинній лікарській стійкості [33]. Активно знижуючи внутрішньоклітинні концентрації зовнішніх агентів, таких як антибіотики, дезінфікуючі засоби та миючі засоби, ці помпи запобігають досягненню такими речовинами своїх біологічних цілей. Як результат, ефлюксні транспортери стали перспективними мішенями для розробки нових інгібіторів для боротьби з інфекційними захворюваннями, пов’язаними з множинною лікарською стійкістю [34].

4.1. Системи мембранного транспорту при стійкості до антибіотиків

Мембранні транспортні системи відіграють вирішальну роль у стійкості бактерій до антибіотиків, активно виводячи антимікробні сполуки з бактеріальних клітин, тим самим знижуючи їх внутрішньоклітинну

концентрацію до рівнів нижче ефективного терапевтичного порогу. Ці системи охоплюють кілька різних надродин, кожна з яких характеризується унікальними структурними та функціональними характеристиками, що сприяють стійкості до антимікробних препаратів. На основі їхньої гомології послідовностей, субстратної специфічності, структурних особливостей та джерел енергії, транспортери ефлюксу поділяються на п'ять основних надродин: надродина екструзії багатьох лікарських та токсичних сполук (MATE), надродина малих багатолікарських стійкостей (SMR), надродина АТФ-зв'язуючих касет (ABC), надродина ефлюксу протеобактеріальних антимікробних сполук (PACE) та надродина вузликів резистентності та поділу клітин (RND), а також надродина основних посередників (MFS) [34] (Рисунок 2).

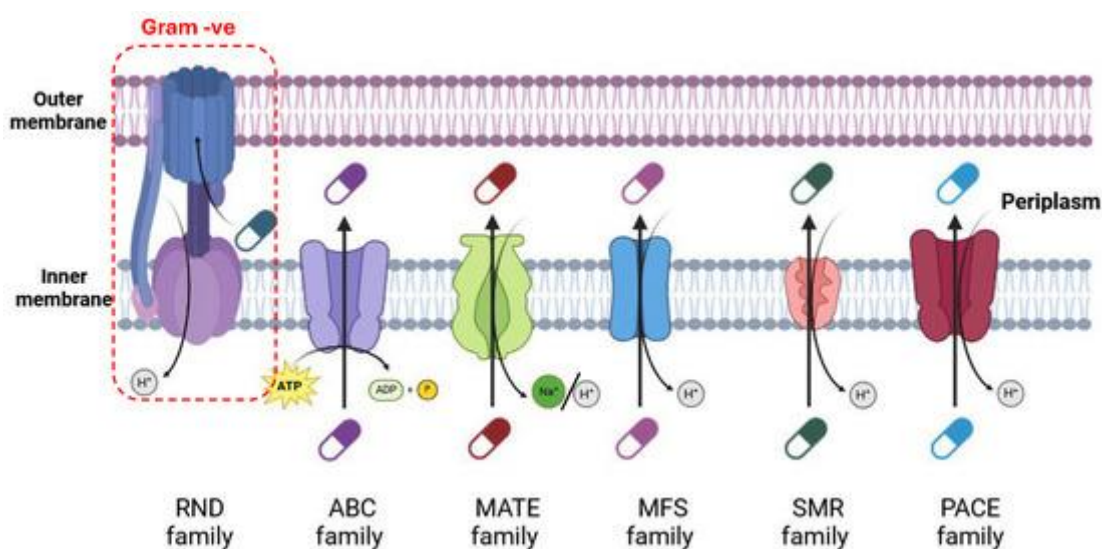


Рисунок 2. Схематичне зображення основних сімейств насосів для виведення багатьох лікарських речовин.

RND (тричастинкова система, залежна від протонного градієнта, експортує великі молекули), ABC (залежна від АТФ, зустрічається у всіх сферах життя), MATE (натрій/протонний градієнт, однокомпонентна система), MFS (залежна від протонного градієнта, однокомпонентна, повсюдна), SMR (залежна від протонного градієнта, найменший транспортер, функціонує як димер) та PACE (залежна від протонного градієнта, специфічна для протеобактерій, стійка до біоцидів та барвників). Кожен

транспортер зображено з різними формами та кольорами, що вказує на його джерело енергії та механізм транспорту субстрату. Загальний антибіотик символізується як таблетка.

4.1.1. Ефлюксні насоси, керовані АТФ (АЕП)

АТФ-зв'язуючі касетні транспортери (АВС) є основною надродинною білків у бактерій, що сприяє як поглинанню поживних речовин, так і виведенню ксенобіотиків. Ці транспортери складаються з двох трансмембранних доменів (ТМД), які формують шлях транспорту субстрату, та двох нуклеотид-зв'язуючих доменів (NBD), які керують виведенням через гідроліз АТФ. У грамнегативних бактерій периплазматичні зв'язуючі білки часто допомагають у розпізнаванні субстрату та ініціації транспорту [35].

Транспортери АВС відіграють подвійну роль у стійкості до антибіотиків та вірулентності. Системи експорту активно виводять антибіотики, як це видно в системі МасАВ-TolC. Тристороння система виведення у *Escherichia coli* складається з МасА (мембранний фузійний білок), МасВ (транспортер касети, що зв'язує АТФ) та TolC (канал зовнішньої мембрани), що сприяє стійкості до макролідів та секреції факторів вірулентності у *Enterobacteriaceae*. Дослідження на *Serratia marcescens* показали, що видалення генів масАВ підвищує бактеріальну чутливість до аміноглікозидів та катіонних антимікробних пептидів (САР), хоча й з різним впливом на різні антибіотики [36].

Експресія АВС-транспортерів жорстко регулюється субстратно-чутливими транскрипційними регуляторами та двокомпонентними регуляторними системами. Поточні дослідження спрямовані на розробку інгібіторів АВС-транспортерів як антибіотичних ад'ювантів, хоча проблеми залишаються через надмірність та складну регуляцію систем бактеріального відтоку [37].

4.1.2. Надродина основних фасилітаторів (MFS)

Надродина основних посередників (MFS) є найбільшою та найширше охарактеризованою групою трансмембранних вторинних транспортних

білків як у прокаріотичних, так і в еукаріотичних системах. Транспортери MFS опосередковують транслокацію субстратів за допомогою пасивних механізмів транспорту, включаючи уніпорт (транспорт одного субстрату) та вторинні активні механізми транспорту, такі як симпорт (котранспорт субстрату з іоном сполучення в тому ж напрямку) та антипорт (обмін субстратами в протилежних напрямках). Субстрати, що транспортуються білками MFS, надзвичайно різноманітні та включають цукри, амінокислоти, метаболічні проміжні продукти, іони та антимікробні препарати [38].

У *Staphylococcus aureus* було виявлено хромосомно-кодований насос багатолікарського виведення MFS, позначений як ген SA09310. Цей білок 43 кДа має 12 трансмембранних спіралей (ТМН), що є характерною структурною характеристикою транспортерів MFS. SA09310 містить консервативні мотиви амінокислотної послідовності, специфічні для транспортерів MFS, що підтверджує його класифікацію в межах цієї родини. Функціонально SA09310 пов'язаний з резистентністю до широкого спектру антибіотиків, включаючи аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди та хлорамфенікол. Експериментальні дані вказують на те, що SA09310 опосередковує резистентність до антибіотиків шляхом активного експорту внутрішньоклітинного тетрацикліну з бактеріальних клітин у позаклітинне середовище. Цей механізм виведення знижує внутрішньоклітинні концентрації антибіотиків, тим самим запобігаючи досягненню препарату своїх біологічних мішеней [39].

SCO4121, ще один ген транспортера MFS, був ідентифікований у *Streptomyces coelicolor* та охарактеризований за його роллю в множинній лікарській стійкості (MDR). Дослідження надмірної експресії *SCO4121*, як у нативних, так і в гетерологічних системах хазяїна, демонструють його здатність надавати стійкість до різних антибіотиків, включаючи ципрофлоксацин та хлорамфенікол. І навпаки, делеція гена *SCO4121* значно підвищує чутливість бактерій до цих препаратів, що підкреслює його функцію як основного транспортера виведення. Окрім стійкості до

антибіотиків, *SCO4121* також надає толерантності до оксидативного стресу, спричиненого гіпохлорнуватистою кислотою (HOCl), потужним окислювачем. Ця подвійна роль підкреслює фізіологічну важливість транспортерів MFS для виживання бактерій за різних стресових умов навколишнього середовища.

Примітно, що експресія *SCO4121* транскрипційно регулюється концентраційно-залежним чином його субстратними препаратами, що свідчить про складний механізм адаптивної відповіді в клітинах *S. coelicolor* дикого типу [40]. Ефлюксні насоси, що належать до родини MFS, такі як SA09310 та SCO4121, відіграють ключову роль у розвитку множинної лікарської стійкості, знижуючи внутрішньоклітинні концентрації антибіотиків, дозволяючи бактеріям виживати в присутності антимікробних засобів. Здатність транспортерів MFS виводити різноманітні субстрати підкреслює їхню еволюційну адаптацію та функціональну універсальність. Отже, ефлюксні насоси MFS є перспективними мішенями для розробки інгібіторів ефлюксісних насосів (EPI), які могли б відновити ефективність існуючих антибіотиків та допомогти в боротьбі з MDR у патогенних бактерій.

4.1.3. Сімейство малої групи з множинною лікарською стійкістю (SMR)

Сімейство білків з малою множинною лікарською стійкістю (SMR) включає малі білки з множинною лікарською стійкістю, довжина яких зазвичай становить від 100 до 140 амінокислот. Ці білки характеризуються структурною організацією у чотири трансмембранні α -спіралі, вбудовані в бактеріальні мембрани. Білки SMR вирізняються здатністю надавати стійкість до широкого спектру сполук, зокрема до четвертинних амонієвих сполук (QAC) та високогідрофобних речовин, завдяки своїй здатності розчиняти ці речовини в органічних розчинниках.

Функціонально, білки SMR відіграють вирішальну роль у синтезі та виведенні різних ліпофільних сполук, включаючи антисептики, мийні засоби, антибіотики та інші препарати. Сімейство SMR охоплює різноманітну групу

білків, що кодуються генами, розташованими як на плазмідах, так і на бактеріальних хромосомах, демонструючи значну структурну та функціональну гетерогенність. Ця різноманітність дозволяє білкам SMR протистояти різним класам антибіотиків, включаючи β -лактами, такі як цефалоспорини. Генетична основа цієї стійкості пояснюється тісним зв'язком між генами SMR та генами антимікробної стійкості (AMR) у бактеріальних геномах, що тим самим посилює здатність бактеріальних клітин до множинної лікарської стійкості [41].

Одним із вартих уваги прикладів функціональності SMR є ген *AIS_0710*, який кодує білок-транспортер SMR у *Acinetobacter baumannii*. Експериментальна делеція цього гена виявила подвійну роль кодованого білка: його відсутність призводить до зниження рухливості та підвищення вірулентності, що свідчить про те, що його фізіологічне значення виходить за рамки антимікробної стійкості [42]. Ця подвійна функціональність підкреслює складну роль білків SMR у виживанні та патогенності бактерій.

Видатним членом родини SMR є EmrE, невеликий транспортер багатьох лікарських засобів, знайдений у *Escherichia coli*. EmrE працює як протонний ефлюксийний насос, використовуючи протонну рушійну силу (PMF) через внутрішню бактеріальну мембрану для виштовхування молекул лікарських засобів. Стехіометрія обміну протон-лікарський засіб в EmrE становить 2:1, при цьому два протони імпортуються в клітину на кожну експортовану молекулу лікарського засобу [43]. Функціональний механізм EmrE обертається навколо добре охарактеризованої кишені зв'язування в ядрі білка, яка включає два висококонсервативні залишки глутамату (Glu14), розташовані поблизу центру трансмембранного домену. Ця кишеня зв'язування взаємодіє з двома лігандами одночасно, сприяючи їхньому обміну. Нещодавні структурні та функціональні аналізи надали докази існування периферичного сайту зв'язування ліганду, який може модулювати процес транспорту, не викликаючи значних конформаційних змін у білку.

Було висунуто гіпотезу, що зв'язування субстратів з цим периферичним сайтом опосередковано впливає на транслокацію протонів [43].

Окрім Glu14, нові дослідження підкреслили важливість менш вивчених залишків, таких як гістидин 110 (His110). Хоча His110 розташований далеко від центру зв'язування з ядром, він може відігравати регуляторну роль в транспортній активності SMR та зв'язуванні протонів. Його точний внесок залишається предметом поточних досліджень, а нещодавні обчислювальні та експериментальні дані свідчать про те, що він впливає на конформаційну динаміку білка [44].

4.1.4. Сімейство екструзійних систем для отримання багатьох лікарських та токсичних сполук (MATE)

Сімейство MATE, вперше ідентифіковане у 2008 році, було вперше описано у зв'язку з множинною лікарською стійкістю у бактерій. Один з найперших охарактеризованих членів, NorM з *Neisseria gonorrhoeae*, був ідентифікований як насос для виведення багатьох лікарських засобів, здатний експортувати фторхінолони та інші токсичні сполуки [45]. Транспортери MATE є вторинними активними транспортерами, які в основному беруть участь у виведенні катіонних субстратів і відіграють вирішальну роль у зниженні чутливості бактерій до ряду антимікробних засобів. До них належать бромід етидію, берберин, акрифлавін, норфлоксацин і тетрафенілфосфоній, всі з яких є субстратами, що можуть накопичуватися до токсичних рівнів у бактеріальних клітинах, якщо їх не екструдують ці насоси [46].

Експресія транспортерів MATE жорстко регулюється, і зміни в їхніх профілях експресії можуть суттєво впливати на механізми бактеріальної резистентності. Наприклад, було показано, що надмірна експресія транспортера MerA у *Staphylococcus aureus* надає стійкості до тигецикліну, антибіотика, який часто використовується для лікування інфекцій, спричинених штамми *S. aureus*, стійкими до метициліну та ванкоміцину [47]. Ця надмірна експресія дозволяє бактерії активно виводити тигециклін,

тим самим знижуючи внутрішньоклітинну концентрацію препарату та роблячи його неефективним у боротьбі з інфекцією [47]. Незважаючи на структурну схожість у надродині MATE, різні члени демонструють унікальні механізми транспорту, що відображають їхні різноманітні фізіологічні ролі. Наприклад, NorM-VC, транспортер MATE, знайдений у *Vibrio cholerae*, та NorM-PS, знайдений у *Pseudomonas stutzeri*, мають подібні структурні властивості, такі як наявність кількох трансмембранних спіралей, що утворюють центральну порожнину для зв'язування субстрату. Однак ці транспортери відрізняються своїми механізмами енергетики. NorM-PS керується електрохімічними градієнтами H^+ , де протонний градієнт використовується для живлення екструзії субстратів. На противагу цьому, NorM-VC використовує градієнти як Na^+ , так і H^+ для полегшення транспорту субстратів, що додає рівня складності його процесу транспортування та свідчить про функціональну дивергенцію в межах родини MATE [48]. Ці відмінності в механізмах транспорту відображають еволюційну адаптивність родини MATE до різних умов навколишнього середовища та субстратів. Різноманітність транспортерів MATE підкреслює їхню критичну роль у виживанні бактерій, особливо в контексті стійкості до антибіотиків. Звернення до цих транспортерів є перспективною стратегією для розробки нових антимікробних засобів, зокрема інгібіторів ефлюксного насоса (EPI), які могли б підвищити ефективність існуючих антибіотиків, пригнічуючи екструзію ліків, опосередковану MATE.

4.1.5. Сімейство препаратів для виведення протеобактеріальних антимікробних сполук (PASE)

Сімейство протеобактеріальних антимікробних сполук, що виводяться з організму (PASE), являє собою нещодавно виявлену групу бактеріальних мембранних транспортних білків, які сприяють розвитку антимікробної резистентності. Вперше ідентифіковані у 2013 році, транспортери родини PASE були виявлені переважно у протеобактеріях, зокрема у клінічно

значущих патогенах, таких як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* [49].

Білки родини RASE зазвичай складаються приблизно з 150–160 амінокислотних залишків і, як передбачається, мають чотири трансмембранні α -спіралі (ТМН) [50]. Чотири амінокислотні залишки: глутамінова кислота, аспарагін, аланін та аспарагінова кислота, консервуються в родині завдяки вирівнюванню 47 різних білків RASE з різних видів бактерій. Глутамінова кислота знаходиться на трансмембранній спіралі один. Амінокислоти присутні на межі периплазматичної мембрани трансмембранної спіралі чотири, а аспарагінова кислота знаходиться на межі цитоплазматичної мембрани трансмембранної спіралі чотири [49]. Вважається, що ці консервативні залишки відіграють вирішальну роль у функціонуванні білка та потенційно беруть участь у механізмах зв'язування субстрату або енергетичного сполучення. Було показано, що транспортери родини RASE надають стійкості до ряду антимікробних сполук, включаючи хлоргексидин: широко використовуваний біоцид у медичних закладах; акрифлавін: антисептичний засіб; профлавін: ще одна антисептична сполука; і Бензалконій: четвертинна амонієва сполука, що використовується як дезінфікуючий засіб [49]. Прототип цієї родини, AceI (білок I виведення хлоргексидину *Acinetobacter*), був вперше ідентифікований у *Acinetobacter baumannii* . Було продемонстровано, що AceI стійкий до хлоргексидину, важливого антисептика в клінічних умовах [51]. Хоча точний механізм RASE-транспортерів залишається предметом дослідження, наявні дані свідчать про те, що вони функціонують як протон-залежні насоси виведення. Це означає, що вони, ймовірно, використовують енергію протонної рушійної сили для активного виведення антимікробних сполук з бактеріальної клітини, тим самим знижуючи внутрішньоклітинні концентрації препаратів та надаючи стійкість [50].

Відкриття транспортерів родини RASE має значні наслідки для громадського здоров'я та клінічної практики. Їхня здатність надавати

стійкість до поширених біоцидів, таких як хлоргексидин, створює проблеми для контролю інфекцій у медичних закладах [52]. Деякі члени родини RASE були пов'язані з фенотипами множинної лікарської стійкості (MDR) у клінічно важливих патогенів, що ускладнює варіанти лікування [49]. Розуміння структури та функції транспортерів RASE може призвести до розробки нових інгібіторів, потенційно відновлюючи ефективність певних антимікробних препаратів [50].

Зі зростанням наших знань про родину RASE стає дедалі очевиднішим, що ці транспортери відіграють значну роль у бактеріальній стійкості до антимікробних препаратів. Подальші дослідження в цій галузі мають вирішальне значення для розробки ефективних стратегій боротьби зі зростаючою загрозою інфекцій, стійких до антибіотиків.

4.1.6. Надродина клітин резистентного нодуляційного поділу (RND)

Надродина білків резистентного поділу клітин (RND) – це велика група білків, що зустрічаються в різних організмах, включаючи бактерії, археї та деякі еукаріоти. Білки надродини RND відіграють значну роль у стійкості бактерій до антибіотиків. Багато клінічно значущих механізмів стійкості до антибіотиків у грамнегативних бактерій включають системи виведення RND, які сприяють розвитку множинної лікарської стійкості (MDR) шляхом активного виведення широкого спектру антибіотиків та інших антимікробних препаратів з бактеріальної клітини. Надродина RND складається з 12 трансмембранних спіралей, розділених двома великими петлями, що утворюють асиметричні тримери. Зовнішня петля містить сайти зв'язування для експортованих лігандів, тоді як трансмембранний домен переважно функціонує як канал для протонів, забезпечуючи енергію для транслокації субстрату [53]. Ці насоси мають вирішальне значення для виживання бактерій, пропонуючи спектр функцій, починаючи від толерантності до рН до стійкості до низки шкідливих агентів, включаючи токсичні природні продукти, іони металів, жовчні кислоти, жирні кислоти та антимікробні пептиди, отримані з організму хазяїна. Завдяки своїм різноманітним ролям,

включаючи толерантність до рН та стійкість до різних речовин, таких як токсичні природні продукти, іони металів, жовчні кислоти, жирні кислоти та антимікробні пептиди, що виробляються клітинами хазяїна, ефлюксні насоси RND привернули значну увагу. Ці насоси пов'язані з білками зовнішньої мембрани (OMP) та забезпечуються периплазматичними адапторними білками (PAP). У бактерій, пов'язаних з людиною, таких як *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, характеристики їхніх ефлюксісних насосів RND для багатьох лікарських засобів були ретельно вивчені порівняно з іншими видами [54].

У сфері антимікробних пептидів CASP (катіонний антибіотик-чутливий пептид) виступає новим гравцем, демонструючи унікальні властивості у своїй взаємодії з бактеріальними ефлюксісними насосами. CASP має циклічну структуру та катіонні властивості, що дозволяє йому специфічно зв'язуватися в периплазматичній щілині MtrD, компонента системи насоса RND. Ця взаємодія включає різні та перекриваючі сайти контакту амінокислот, що відрізняє CASP від інших циклічних пептидів, таких як колістин та лінійні катіонні антибактеріальні агенти, отримані з людського пептиду LL-37 (людський антимікробний пептид, отриманий з білка-попередника кателіцидину (hCAP18), що бере участь у вродженому імунітеті). Хоча CASP може не сенсифікувати *Neisseria gonorrhoeae* до новобіоцину, антибіотичного субстрату для насоса RND, він демонструє ефективність проти окремих паличкоподібних грамнегативних бактерій, демонструючи свій потенціал як терапевтичного засобу з унікальним механізмом дії [55].

4.2. Знижена проникність мембрани

Один з фундаментальних механізмів стійкості до антибіотиків включає здатність бактерій знижувати проникність мембрани, обмежуючи внутрішньоклітинну концентрацію антибіотиків. Грамнегативні бактерії, зокрема, мають зовнішню мембрану, яка діє як селективний бар'єр, запобігаючи проникненню шкідливих сполук [56]. Основний шлях для гідрофільних антибіотиків, таких як β -лактами, фторхінолони та

аміноглікозиди, полягає через білки порини: каналоподібні структури, вбудовані в зовнішню мембрану. Мутації або зниження регуляції поринов можуть значно зменшити поглинання антибіотиків, що призводить до резистентності [57].

Наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* демонструє знижену проникність для карбапенемів через мутації в порині OprD, який зазвичай сприяє поглинанню іміпенему та меропенему [35]. Аналогічно, було виявлено, що штами *Escherichia coli*, стійкі до цефалоспоринів, пригнічують порини OprF та OprC, що призводить до зниження надходження ліків. Ці зміни часто відбуваються разом з іншими механізмами резистентності, такими як надмірна експресія ефлюксного насоса або продукція β -лактамази, що призводить до множинної лікарської резистентності.

Крім того, зміни ліпідного складу бактеріальних мембран також можуть змінювати проникність, впливаючи на дифузію антибіотиків. Дослідження *Acinetobacter baumannii* показують, що модифікації структури ліпополісахариду (ЛПС) можуть ще більше підвищити стійкість, зменшуючи плинність мембран та збільшуючи відштовхування заряду від катіонних антибіотиків [37].

4.3. Формування біоплівки

Формування біоплівки є критично важливою стратегією виживання, яку використовують бактерії, щоб протистояти лікуванню антибіотиками та імунним реакціям хазяїна. Біоплівки – це складні тривимірні мікробні спільноти, вбудовані в самопродуковану позаклітинну полімерну речовину (EPS) [58]. Матриця EPS діє як фізичний бар'єр, який обмежує проникнення антибіотиків, нейтралізує антимікробні засоби та сприяє горизонтальному переносу генів елементів резистентності між бактеріальними клітинами. Бактерії, пов'язані з біоплівкою, демонструють значно вищу толерантність до антибіотиків порівняно з планктонними (вільно плаваючими) клітинами. Цю резистентність можна пояснити наступним. Зниження проникнення антибіотиків: Щільна матриця біоплівки уповільнює дифузію антимікробних

засобів, знижуючи їхню ефективність. Змінені метаболічні стани: Бактерії в біоплівках існують у градієнті метаболічної активності, при цьому клітини в глибших шарах стають сплячими [4]. Ці персистуючі клітини мають високу толерантність до антибіотиків, спрямованих на активно зростаючі бактерії. Регуляція кворум-сенсингу: Формування біоплівки контролюється кворум-сенсингом, міжклітинним сигнальним механізмом, який підвищує стійкість до стресу та толерантність до антибіотиків.

Дослідження біоплівок *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* показало, що вплив сублетальних концентрацій антибіотиків може викликати адаптивну реакцію, яка посилює захисні механізми біоплівки [59]. Більше того, бактеріальні біоплівки часто асоціюються з хронічними інфекціями, такими як муковісцидоз, катетер-асоційовані інфекції кровотоку та імплант-асоційовані інфекції, що робить їх серйозною клінічною проблемою.

З огляду на роль біоплівок у стійкості до антибіотиків, досліджуються нові терапевтичні стратегії, включаючи агенти, що руйнують біоплівки, такі як інгібітори кворум-сенсорів, ферменти, що розкладають EPS, та системи доставки ліків на основі наночастинок [60].

4.4. Модифікації цільового сайту

Модифікація цільової ділянки є поширеним механізмом резистентності, коли бактерії змінюють молекулярні структури, з якими зазвичай зв'язуються антибіотики, роблячи препарати неефективними. Це відбувається через генетичні мутації, ферментативні модифікації або придбання генів резистентності шляхом горизонтального переносу генів [37].

Приклади модифікацій цільових ділянок включають наступне. Резистентність до фторхінолонів: Бактерії розвивають резистентність шляхом набуття мутацій у генах, що кодують ДНК-гіразу (*gyrA*) та топоізомеразу IV (*parC*), основні мішені фторхінолонів. Ці мутації знижують спорідненість зв'язування з препаратом, що призводить до зниження чутливості. Резистентність до β -лактаму: Зміни в пеніцилін-зв'язуючих

білках (PBP) знижують спорідненість зв'язування β -лактамних антибіотиків. Метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) експресує PBP2a, модифікований фермент, кодований геном *mecA*, який зберігає транспептидазну активність навіть у присутності β -лактамів [37]. Резистентність до макролідів: Метилювання 23S рРНК генами *erm* запобігає зв'язуванню макролідних антибіотиків, таких як еритроміцин та азитроміцин, з рибосомною субодиницею, що призводить до резистентності. Такі модифікації дозволяють бактеріям продовжувати важливі клітинні процеси, незважаючи на присутність антибіотиків. Цей тип резистентності викликає особливе занепокоєння у *Acinetobacter baumannii* та *Klebsiella pneumoniae*, де комбіновані модифікації мішеней та інші механізми резистентності сприяють розвитку значної лікарської резистентності [35].

4.5. Ферментативна деградація антибіотиків

Бактерії можуть нейтралізувати антибіотики шляхом ферментативного розщеплення, що є основним механізмом, що сприяє стійкості до β -лактамів, аміноглікозидів та хлорамфеніколу. Продукція цих ферментів часто поширюється через плазміди та транспозовані елементи, прискорюючи поширення стійкості.

Ключові класи ферментів, що руйнують антибіотики, включають наступне. β -лактамази: ці ферменти гідролізують β -лактамне кільце, роблячи β -лактамні антибіотики неефективними. β -лактамази розширеного спектру дії (ESBL) та карбапенемази (наприклад, KPC, NDM, OXA-типу) викликають особливе занепокоєння, оскільки вони надають стійкість до широкого спектру β -лактамних антибіотиків [36]. Ферменти, що модифікують аміноглікозиди: бактерії можуть ферментативно модифікувати аміноглікозиди (наприклад, гентаміцин, тобраміцин) шляхом ацетилювання, фосфорилування або аденілювання, знижуючи їхню спорідненість до рибосомних мішеней. Хлорамфенікол-ацетилтрансферази (CAT): ці ферменти інактивують хлорамфенікол шляхом ацетилювання, запобігаючи його пригніченню синтезу бактеріального білка. Ферментативна деградація є

основним фактором резистентності у Enterobacteriaceae та Pseudomonas aeruginosa. З огляду на зростання поширеності резистентності, опосередкованої β -лактамазами, для відновлення ефективності β -лактамаз були розроблені комбіновані методи терапії з використанням інгібіторів β -лактамаз (наприклад, клавуланової кислоти, авібактаму). Однак поява метало- β -лактамаз (MBL), стійких до сучасних інгібіторів, становить постійну проблему [61].

5. Стратегії боротьби з антибіотикорезистентністю.

Резистентність до антибіотиків залишається критичною проблемою в глобальній охороні здоров'я, загрожуючи ефективності лікування та збільшуючи тягар резистентних інфекцій. Хоча жоден окремих підхід не може повністю усунути цю проблему, різні стратегії можуть допомогти пом'якшити її поширення та вплив. Надмірне використання антибіотиків є основним фактором еволюції резистентності, оскільки епідеміологічні дослідження показали прямий зв'язок між споживанням та появою резистентних штамів [4]. Гени резистентності можуть передаватися між видами бактерій шляхом горизонтального переносу генів або виникати природним шляхом через мутації, які є процесами, що посилюються неналежною практикою призначення ліків та неоптимальним дозуванням [7]. Ці фактори не тільки посилюють вірулентність патогенів, але й прискорюють поширення детермінант резистентності.

Вирішення цих проблем вимагає багатогранного підходу, що включає покращення контролю за антибіотиками, посилення заходів профілактики інфекцій та вдосконалення альтернативних методів лікування, таких як фагова терапія та імунотерапія. Кампанії з підвищення обізнаності громадськості та навчання щодо розумного використання антибіотиків також відіграють життєво важливу роль у зменшенні резистентності. Зниження ефективності звичайних антибіотиків зумовило необхідність дослідження альтернативних антимікробних підходів. У цьому розділі розглядаються нові методи боротьби з резистентністю до антибіотиків, включаючи механізми

гасіння кворуму, які порушують мережі бактеріальної комунікації, мікробну терапію, застосування стовбурових клітин, імунотерапевтичні методи, фотодинамічні антимікробні методи, системи CRISPR-Cas та їх зв'язок з механізмами резистентності, бактеріофаговою терапією та біоактивними сполуками, отриманими з отрут тварин.

5.1. Кворумне гасіння (QQ): спрямоване на бактеріальну комунікацію

Кворум-сенсорика (QS) – це механізм міжклітинної комунікації бактерій, який регулює групову поведінку, включаючи формування біоплівки, вироблення факторів вірулентності та стійкість до антибіотиків [62]. QS включає синтез, накопичення та розпізнавання сигнальних молекул, які запускають зміни в експресії генів після досягнення критичної щільності бактерій [63]. Ці скоординовані процеси дозволяють бактеріям функціонувати колективно, підвищуючи їхню патогенність та стійкість [64]. Системи QS різняться залежно від типу бактерій: грамнегативні бактерії покладаються на ацил-гомосерин лактони (AHL), грампозитивні бактерії використовують аутоіндукуючі пептиди, і обидві групи можуть використовувати молекули аутоіндуктора-2 як універсальну сигнальну систему [65, 66].

Кворумне гасіння (QQ) включає пригнічення кворумного сенсингу (QS) за допомогою хімічних або ферментативних засобів, спрямованих на пом'якшення поведінки, регульованої QS, і тим самим на зниження патогенності бактерій (Рисунок 3). Цей підхід також підвищує ефективність лікування антибіотиками та фагами [67]. QS-комунікація може бути порушена шляхом ферментативного розщеплення ацил-гомосеринового лактону (AHL), сигнальної молекули у грамнегативних бактерій, лактоназами, ацилазами та оксидоредуктазами. Як альтернатива, цього можна досягти, використовуючи невеликі структурні сполуки, які запобігають зв'язуванню сигнальної молекули QS з її регуляторним білком [68]. Популяція колоній з високою щільністю може виробляти достатню кількість сигналів малих молекул для активації різноманітних клітинних

процесів, включаючи механізми вірулентності та лікарської стійкості, а також стійкості до антибіотиків [69]. Кворумне сенсинг (QS) індукує зміни в кількох аспектах, щоб мінімізувати стійкість бактерій до антибіотиків. Це включає пригнічення, деактивацію та порушення виробництва сигнальних молекул QS [65]. Бактеріальні спільноти безперервно виробляють позаклітинні полімерні речовини (EPS), що підвищує довговічність структур біоплівки. Гасіння QS може порушити виробництво та підтримку матриці EPS, що призводить до втрати структурної цілісності біоплівки та підвищення стійкості бактерій до ліків [70]. Крім того, системи QS можуть змінювати склад клітинних мембран та пригнічувати експресію генів вірулентності, ефлюксного насоса та антиоксидантів.

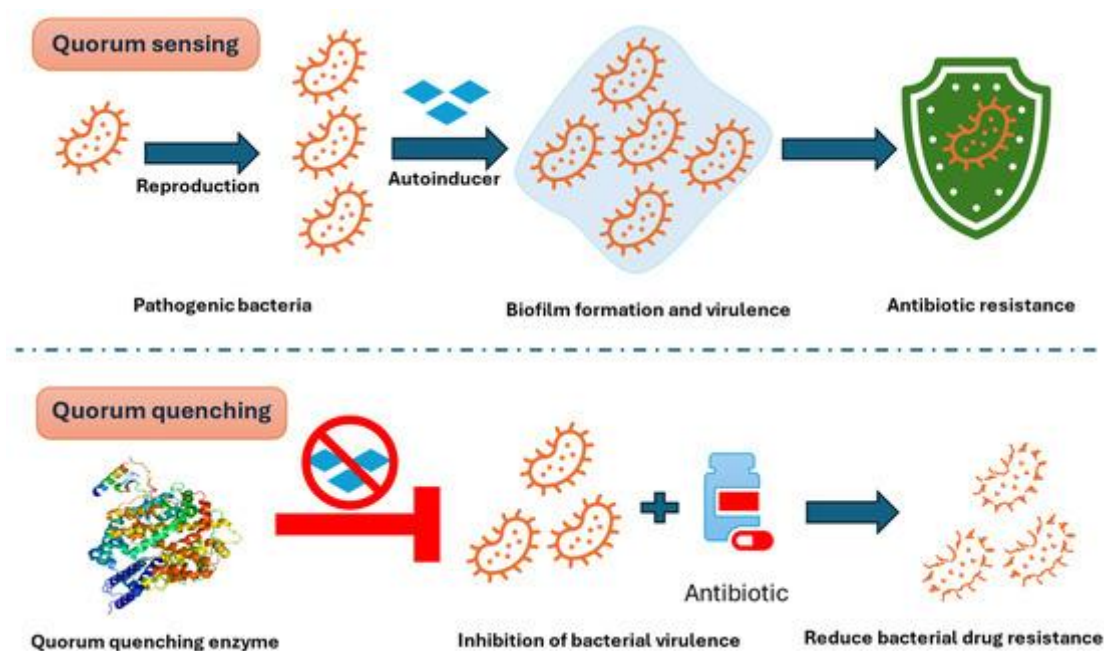


Рисунок 3. Схема механізму гальмування кворум-сенсорів патогенних бактерій.

Покращена проникність мембрани та пригнічення механізмів ефлюксного насоса підвищують здатність антибіотиків проникати в бактеріальні клітини. Природні фітохімічні компоненти, отримані з бузини чорної (*Sambucus nigra*) та ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*), демонструють значну активність кворум-сенсорики (QQ) через специфічне молекулярне втручання в бактеріальні системи комунікації [71].

Ці сполуки взаємодіють з механізмами кворум-сенсорики (QS) шляхом конкурентного зв'язування з рецепторними білками або руйнування сигнальних молекул, таких як N-ацилгомосеринлактони (AHL) у грамнегативних бактерій та аутоіндукуючі пептиди (AIP) у грампозитивних видів [72]. Наприклад, ванілін та транс-циннамальдегід з кори кориці безпосередньо пригнічують розпізнавання сигнальних молекул та подальшу транскрипцію генів вірулентності [73]. Аналогічно, саліцилова кислота порушує системи кворум-сенсорики *las* та *rhl* у *Pseudomonas aeruginosa*, знижуючи вироблення сигнальних молекул та перешкоджаючи функції регуляторних білків [74]. Ці механізми квантової кваліфікації (QQ) зрештою послаблюють утворення біоплівки, продукцію факторів вірулентності та патогенність, не створюючи селективного тиску, який би сприяв розвитку резистентності. Молекулярна специфічність цих фітохімічних речовин для компонентів QS представляє собою перспективний терапевтичний підхід, який спрямований на вірулентність бактерій, а не на життєздатність, потенційно обходячи звичайні механізми резистентності.

5.2. Пробиотики, постбіотики, пребіотики та синбіотики

Мікробна стійкість до антибіотиків стала критичною глобальною проблемою охорони здоров'я, що значно ускладнює медичне лікування [75]. У світлі цієї проблеми стратегії, що зміцнюють імунну систему хазяїна, зокрема шляхом модуляції кишкової та тілесної мікробіоти, привертають все більшу увагу. Пробиотики, постбіотики та синбіотики є перспективними підходами до відновлення мікробного балансу, полегшення інфекцій та зменшення надмірної залежності від антибіотиків [76] (Рисунок 4). Ці втручання є невід'ємною частиною підтримки або відновлення здоров'я шляхом впливу на мікробіоту хазяїна, тим самим забезпечуючи альтернативні терапевтичні стратегії.

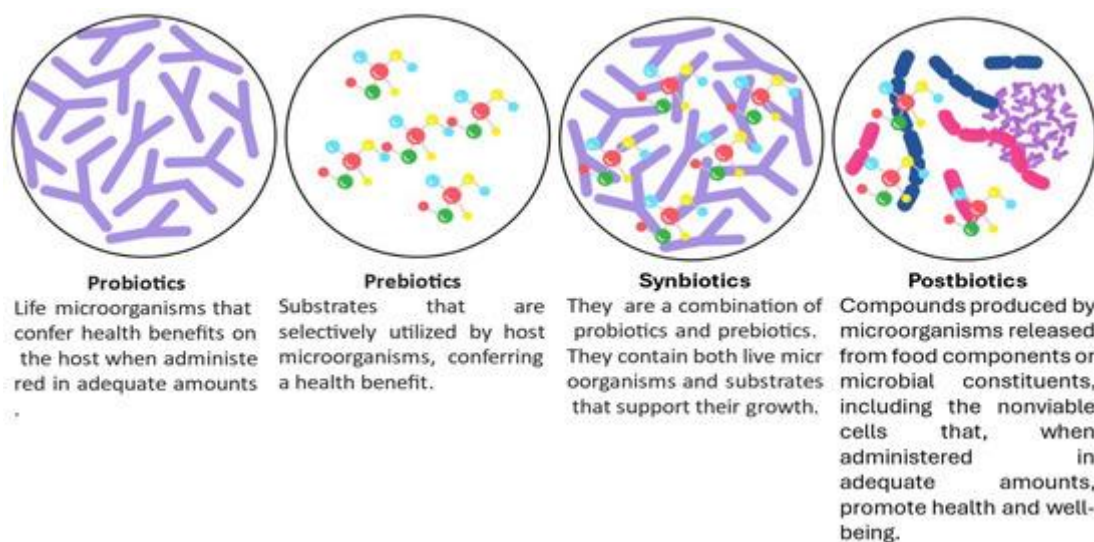


Рисунок 4. Визначення пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків та постбіотиків.

Пробіотики, які є живими мікроорганізмами, мають переваги для здоров'я при введенні у відповідних кількостях. Ці корисні бактерії можуть модулювати кишкову мікробіоту, посилювати імунні реакції та сприяти загальному благополуччю хазяїна [77]. Пробіотики здійснюють свій корисний вплив через різні механізми, включаючи конкурентне виключення, вироблення антимікробних речовин та модуляцію імунних реакцій. Вони здатні виробляти широкий спектр біоактивних метаболітів, таких як молочна та оцтова кислоти, етанол, вуглекислий газ, перекис водню та бактеріоцини, всі з яких сприяють їхнім антибактеріальним та імуномодулюючим властивостям [75]. Крім того, щоб пробіотики ефективно колонізували хазяїна та мали корисний вплив, вони повинні бути стійкими до травних рідин, солей жовчних кислот, хлориду натрію та кислого середовища, що забезпечує їхнє виживання під час шлунково-кишкового транзиту [78]. Пробіотики також повинні відповідати суворим стандартам безпеки та ефективності, підтвердженим клінічними доказами, щоб підтвердити свою користь для здоров'я [79].

Постбіотики – це біологічно активні метаболіти або нежиттєздатні бактеріальні продукти, що утворюються пробіотиками під час ферментації в організмі хазяїна. Ці метаболіти підвищують ефективність пробіотиків,

здійснюючи свої біологічні ефекти, такі як антимікробна, протизапальна та імуномодуюча дія [80]. Постбіотики включають широкий спектр сполук, включаючи фрагменти клітинних стінок, білки, пептиди та органічні кислоти, які, як було показано, знижують ризик інфекцій та покращують здоров'я кишечника. На відміну від пробіотиків, постбіотики не потребують живих мікроорганізмів, що робить їх більш стабільною та безпечною альтернативою в певних клінічних умовах. Їхня ефективність впливає з їхньої здатності модулювати імунну систему, пригнічувати ріст патогенів та відновлювати мікробний баланс.

Пребіотики відіграють вирішальну роль у сприянні росту та активності корисних бактерій у кишечнику хазяїна. Ці неперетравлювані компоненти їжі підтримують здоров'я мікробів, забезпечуючи субстрати для корисних мікроорганізмів, тим самим посилюючи їхню активність та сприяючи виробленню біоактивних метаболітів [81].

Синбіотики – це комбінація пребіотиків та пробіотиків, розроблена для забезпечення синергетичного ефекту шляхом покращення виживання та активності корисних мікроорганізмів, одночасно сприяючи їхньому росту за допомогою пребіотичних субстратів. Такий комбінований підхід максимізує терапевтичний потенціал як пробіотиків, так і пребіотиків, підтримуючи здорову кишкову мікробіоту, покращуючи засвоєння поживних речовин та посилюючи імунну відповідь [82]. Синбіотики особливо ефективні в лікуванні різних шлунково-кишкових та системних захворювань, оскільки вони не тільки поповнюють запаси корисних мікробів, але й створюють середовище, сприятливе для їхнього довгострокового виживання та активності [83].

Пробіотики та синбіотики пропонують перспективні терапевтичні альтернативи антибіотикам, зокрема, для лікування хронічних захворювань, таких як шлунково-кишкові розлади, метаболічні захворювання та інфекції, пов'язані з резистентністю до антимікробних препаратів. Конкуруючи за місця зв'язування, поживні речовини та простір, пробіотики запобігають

колонізації кишечника патогенними бактеріями, тим самим знижуючи ймовірність інфекцій. Крім того, пробіотики можуть безпосередньо порушувати бактеріальні біоплівки, які являють собою складні мікробні спільноти, що сприяють хронічним інфекціям та резистентності до антибіотиків [84]. Втручаючи у формування біоплівки та обмежуючи горизонтальний перенос генів, пробіотики допомагають зменшити поширення резистентності до антибіотиків.

Імуномодулюючий вплив пробіотиків та синбіотиків також відіграє вирішальну роль у підтримці здоров'я організму. Пробиотики стимулюють вироблення антимікробних пептидів, модулюють лімфоїдну тканину, пов'язану з кишечником (GALT), та сприяють збалансованій запальній реакції, що може допомогти запобігти надмірній імунній активації, пов'язаній із такими станами, як запальні захворювання кишечника (ЗЗК) та алергії [85].

Підсумовуючи, пробіотики, постбіотики та синбіотики пропонують цінні альтернативи традиційній антибіотикотерапії. Ці біологічно активні агенти не тільки посилюють імунну функцію та відновлюють мікробний баланс, але й допомагають зменшити ризики, пов'язані з резистентністю до антибіотиків. Подальші дослідження необхідні для повного з'ясування їхніх механізмів дії, терапевтичного потенціалу та конкретного клінічного застосування.

5.3. Стовбурові клітини

Стовбурові клітини, зокрема мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), стали перспективними агентами в боротьбі з антимікробною резистентністю (АРР). Ці клітини мають вроджені антимікробні властивості та можуть бути отримані з різного походження, включаючи індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК), тканини дорослих, плодові оболонки та ембріональні стовбурові клітини (ЕСК). Механізми, за допомогою яких МСК борються з антимікробною резистентністю, є двоякими. По-перше, вони безпосередньо взаємодіють з клітинними системами, щоб пригнічувати ріст бактерій, а по-друге, вони посилюють здатність вродженої імунної системи хазяїна боротися з патогенами. Це досягається кількома шляхами,

включаючи секрецію антимікробних пептидів та здатність модифікувати навколишнє клітинне середовище, щоб перешкоджати проліферації мікробів. Недавні дослідження підкреслюють роль МСК у знищенні бактерій АРР шляхом деградації біоплівки та секреції АМП, таких як β -дефензин-2, LL-37 та гепцидин [97] (Рисунок 5). Ці пептиди руйнують клітинні стінки бактерій та змінюють мікрооточення, щоб пригнічувати ріст бактерій. Крім того, МСК працюють синергетично з антибіотиками, підвищуючи їхню ефективність у руйнуванні біоплівок, що є ключовим фактором бактеріальної резистентності [97].

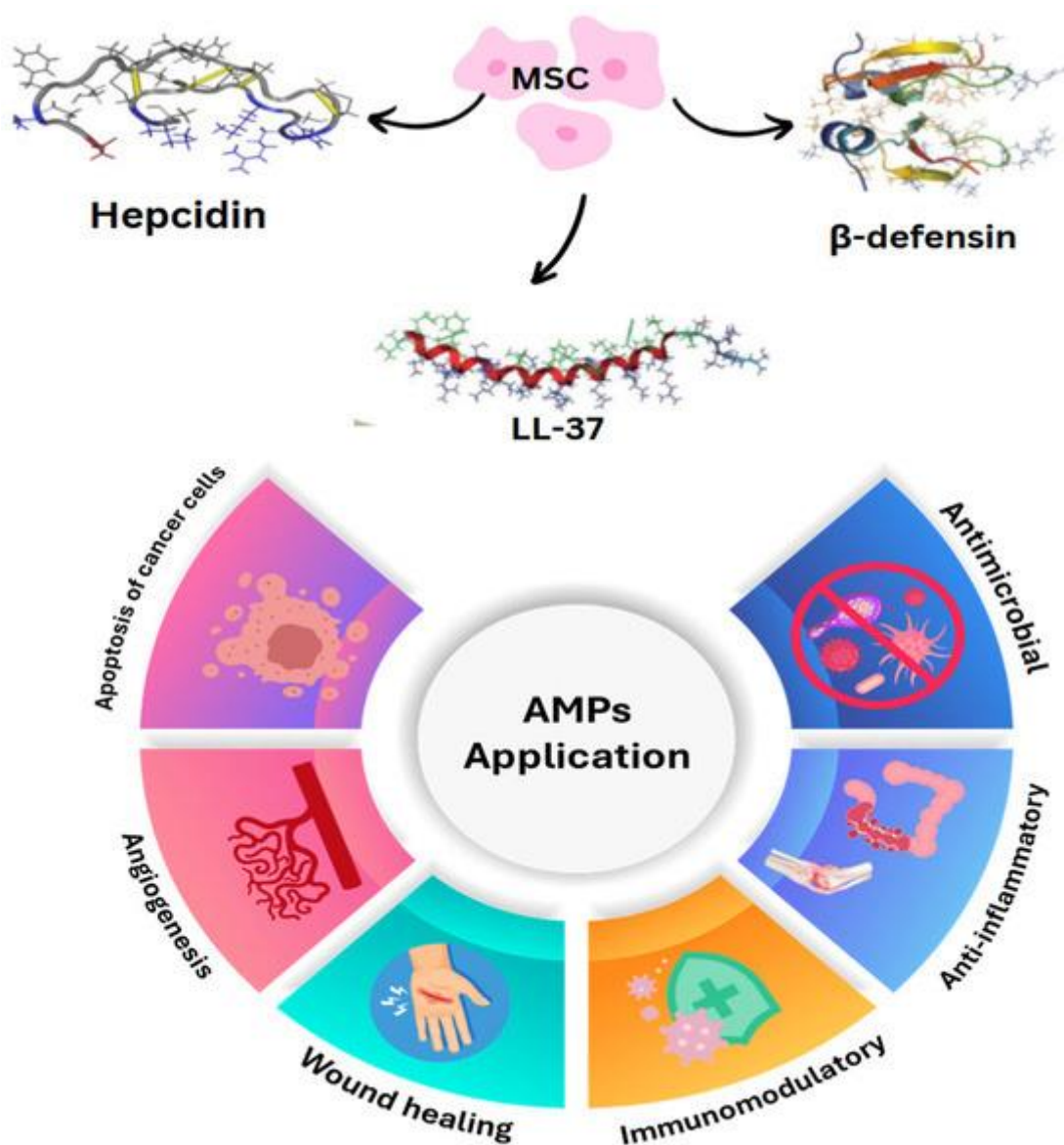


Рисунок 5. МСК продукують антимікробні пептиди (АМП), включаючи гепцидин, LL-37 та β -дефензин, а також показано їх застосування.

У процесах загоєння ран та імунної регуляції, МСК сприяють активності CXCR4, рецептора, необхідного для кровотворення та модуляції імунної відповіді. CXCR4, рецептор, пов'язаний з G-білком (GPCR), взаємодіє зі своїм лігандом CXCL12, опосередковуючи активацію імунних клітин. Спостереження показують, що підвищена експресія CXCR4 посилює екстрафолікулярну відповідь В-клітин та ранню активацію В-клітин, що ще більше посилює антимікробні ефекти [98, 99]. Ця взаємодія МСК, АМП та CXCR4 формує багатогранний підхід до боротьби з антимікробною резистентністю (АМР) шляхом одночасного підвищення імунітету господаря, порушення бактеріальних біоплівки та підвищення ефективності антибіотиків. Інтеграція терапії на основі МСК з АМП показала великий потенціал у розробці інноваційних методів лікування інфекцій, пов'язаних з АМР (Рисунок 5).

АМП представляють собою новий клас терапевтичних засобів проти бактеріальних інфекцій, пропонуючи альтернативу звичайним антибіотикам. АМП, які часто називають пептидними антибіотиками, – це малі молекули (7–50 амінокислотних залишків, <10 кДа), які позитивно заряджені (+2 до +9). Ці пептиди є невід'ємною частиною вродженої імунної системи, спрямовані на бактерії, грибки та паразитів [98]. АМП переважно зберігаються в поліморфонуклеарних нейтрофілах (ПМЯ) та макрофагах (МК) і виробляються різними типами клітин, включаючи епітеліальні клітини та МСК. Серед добре вивчених АМП є LL-37, ідентифікований у 1995 році як кателіцидиновий пептид, отриманий з кісткового мозку людини [100]. LL-37 проявляє потужну антибактеріальну активність і відіграє ключову роль у захисті господаря, сприяючи ангиогенезу та регенерації тканин, залучаючи та активуючи тучні клітини шляхом хемотаксису, стимулюючи вироблення цитокінів та антитіл, покращуючи виживання кератиноцитів для запобігання загибелі клітин та нейтралізуючи бактеріальні ліпополісахариди для зменшення запалення (Рисунок 5).

Ще одним помітним АМП є гепцидин, що синтезується МСК та необхідний для гомеостазу заліза. Гепцидин знижує всмоктування заліза в кишечнику та мобілізує запасене залізо, обмежуючи доступ бактерій до цієї життєво важливої поживної речовини під час інфекцій [100]. Розробка АМП, вільних від резистентності, є критичною галуззю досліджень. Такі методи, як функціональна метагеноміка, систематична надмірна експресія генів та лабораторна еволюція, були використані для створення АМП зі зниженою схильністю до бактеріальної резистентності. Ці модифіковані АМП характеризуються нижчою полярністю та позитивно зарядженими амінокислотами та підвищеною гідрофобністю, що посилює їхню антимікробну активність, мінімізуючи розвиток резистентності [100]. Поєднання МСК та АМП пропонує синергетичний підхід до боротьби з АМР. МСК не тільки продукують АМП, такі як β -дефензин, LL-37 та гепцидин, але й діють як системи доставки, що підвищують ефективність АМП у цільовому лікуванні. Цей підхід подвійної дії показав багатообіцяючий результат у лікуванні хронічних інфекцій та захворювань, пов'язаних з біоплівкою.

5.4. Імунотерапевтичні підходи

Навіть бактерії, чутливі до антибіотиків, можуть уникати лікування, використовуючи механізми для обходу імунної системи. Щоб вирішити цю проблему, імунотерапевтичні підходи зосереджені на використанні та посиленні здатності імунної системи боротися з бактеріальними інфекціями. Адаптивні лімфоцити, такі як Т- та В-клітини, а також клітини вродженого імунітету, включаючи вроджені лімфоїдні клітини (ILC) та природні клітини-кілери (NK), відіграють центральну роль у регулюванні та ліквідації інфекцій. Вони досягають цього, безпосередньо знищуючи інфіковані клітини та виділяючи запальні молекули, які стимулюють або відновлюють бактерицидні реакції мієлоїдних клітин. Важливо підтримувати баланс, щоб запобігти надмірному запаленню, яке може спричинити пошкодження тканин. Цей баланс опосередковується такими шляхами, як PD-1/PD-L1, які допомагають модулювати імунну активність. Наприклад, підвищення

регуляції PD-1 у Т-клітинах під час інфекцій *Mycobacterium tuberculosis* є важливим для запобігання пошкодженню тканин, опосередкованому імунітетом [101].

Нещодавні дослідження досліджували імуномодулюючий потенціал осі Tim3-Gal9 в антимікробному імунітеті. Tim3, імуноглобулін Т-клітин та білок муцинового домену, служить негативним регулятором, що пригнічує ефекторні імунні відповіді типу TH1. Хоча це пригнічення допомагає пом'якшити пошкодження тканин, пов'язане із запаленням, надмірна активація Tim3 може призвести до виснаження Т-клітин. Галектин-9 (Gal9), ліганд Tim3, взаємодіє з Tim3 на клітинах TH1, стимулюючи макрофаги до посилення їхньої бактерицидної активності. Цей процес опосередковується каспазо-1-залежною секрецією IL-1 β , цитокіну, критично важливого для антимікробних реакцій. Було показано, що зв'язок Tim3 та Gal9 підвищує антимікробний імунітет, стимулюючи макрофаги та балансуючи імунні реакції [102]. Інший інноваційний метод поєднує антибактеріальну сонодинамічну терапію з антивірулентною імунотерапією за допомогою сконструйованих нановезикул для захоплення бактеріальних токсинів та генерації активних форм кисню при активації ультразвуком [103].

Макрофаги, ключовий компонент вродженої імунної системи, демонструють надзвичайну пластичність і можуть поляризуватися на два різні фенотипи у відповідь на бактеріальні інфекції. Фенотип M1, або класично активовані макрофаги, сприяє прозапальним реакціям, продукуючи цитокіни, які атакують патогени та активують інші імунні клітини. Навпаки, фенотип M2, або альтернативно активовані макрофаги, пов'язаний з протизапальною активністю, відновленням тканин та усуненням запалення. Терапевтична модуляція поляризації макрофагів є новою стратегією в імунотерапії. Заохочення фенотипу M1 має вирішальне значення для ефективного очищення від патогенів на ранніх стадіях інфекції, тоді як зміщення активації макрофагів у бік фенотипу M2 може допомогти усунути запалення та відновити пошкодження тканин [104].

5.5. Антибактеріальна фотодинамічна терапія

Фотодинамічна терапія (ФДТ) виникла випадково на початку 1900-х років, розкривши величезний потенціал світлоактивованих хімічних речовин для індукції руйнування клітин [105]. Цей інноваційний терапевтичний підхід являє собою складне поєднання фотохімії, молекулярної біології та цілеспрямованих стратегій лікування. Фундаментальна ефективність ФДТ залежить від складної взаємодії між трьома критичними компонентами: нетоксичним фотосенсибілізатором (ФС), світлом певної довжини хвилі та молекулярним киснем у біологічних системах. Механізм ФДТ – це складний фотохімічний процес, який починається, коли фотосенсибілізатор піддається впливу світла певної довжини хвилі. Після активації світлом фотосенсибілізатор переходить у збуджений триплетний стан, ініціюючи каскад молекулярних взаємодій. Цей збуджуючий стан стає потужним каталізатором, передаючи енергію навколишнім молекулам кисню та генеруючи високореактивні форми кисню (АФК). Ці нестабільні молекулярні утворення, включаючи синглетний кисень та гідроксильні радикали, мають чудові руйнівні здібності, здатні окислювати та пошкоджувати критичні біомолекули, клітинні структури та навіть стійкі до ліків патогени (Рисунок 6). Генерація активних форм кисню (ROS) вносить додаткову хімічну динаміку, особливо за наявності йодидних аніонів. Ці взаємодії можуть призводити до утворення нестабільних йодидних радикалів, що утворюють трийодид та перекис водню, що додатково сприяє механізмам пошкодження клітин. Однак терапевтичний потенціал фотодіалізаційної терапії (ФДТ) тісно пов'язаний з концентрацією кисню в тканинах, що створює як можливості, так і проблеми в клінічному застосуванні [106].

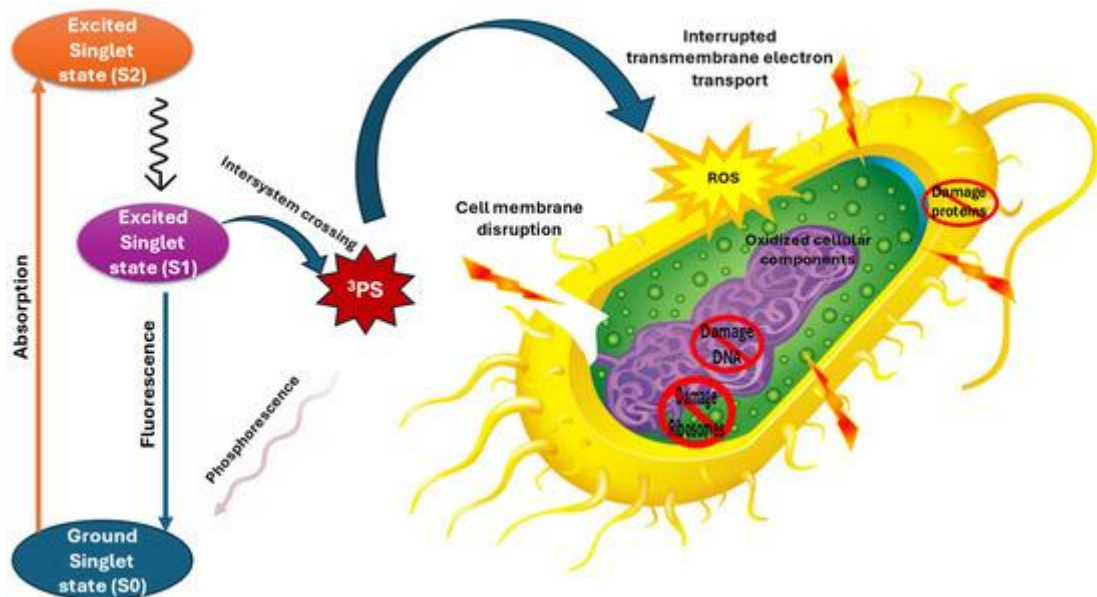


Рисунок 6. Схематичне зображення антимікробної фотодинамічної терапії.

Хоча ФДТ демонструє значні перспективи, певні обмеження наразі стримують її широке клінічне впровадження. Тривала латентність абсорбції та тривалий час експозиції можуть потенційно зменшити її практичну корисність. Ефективність терапії принципово визначається трьома взаємозалежними факторами: характеристиками поглинання фотосенсибілізатора, властивостями світлової енергії та внутрішньоклітинним вмістом кисню. Нещодавні дослідження досліджували інноваційні стратегії для посилення антимікробного потенціалу ФДТ, особливо в боротьбі з резистентними бактеріальними штамми. Переконливий підхід включає поєднання ФДТ з традиційними антибіотиками, створюючи синергетичні терапевтичні протоколи. Наприклад, дослідження, що вивчали комбінацію антибактеріальної фотодинамічної терапії (aPDT) на основі толуїдинового синього (ТВ) з гентаміцином (GEN), дали багатообіцяючі результати.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що комбіноване лікування генно-ацетатом (GEN) та аподифракційною терапією (aPDT) може ефективно пригнічувати ріст як стандартного, так і мультирезистентного золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) протягом 15 годин. Цей комбінований

підхід продемонстрував чудові можливості руйнування оболонки бактеріальних клітин та порушення структури біоплівки, що підкреслює потенціал інтегрованих терапевтичних стратегій. Основний механізм цього комбінованого підходу значною мірою залежить від окислювального стресу, індукованого активними формами кисню (ROS). Генеруючи активні форми кисню за допомогою нетоксичних фотосенсибілізаторів та видимого світла, aPDT може фатально пошкодити бактеріальні клітини. Гентаміцин, традиційний аміноглікозидний антибіотик, доповнює цей підхід, пригнічуючи функцію мікробних рибосом, тим самим прискорюючи елімінацію патогенів [107]. Примітно, що окислювальний стрес, що генерується aPDT, може атакувати критичні білки та ліпіди бактеріальної оболонки, порушуючи мембранні транспортні системи та цілісність клітин. Цей багатогранний вплив значно знижує вірулентність та інфекційність бактерій. Потенційні клінічні наслідки є суттєвими, що свідчить про те, що така комбінована терапія може потенційно зменшити дози антибіотиків, необхідні для очищення від інфекції, одночасно сприяючи ефективнішому загоєнню ран [107]. Окислювальні механізми PDT виходять за рамки негайного знищення бактерій. Зменшуючи бактеріальну колонізацію, модулюючи запальні фактори та стимулюючи експресію факторів росту, ці методи лікування представляють собою складний підхід до боротьби зі складними інфекційними проблемами.

З розвитком досліджень фотодинамічна терапія стоїть на передовій інноваційних антимікробних стратегій, що дає надію в епоху, де дедалі більше проблем виникають стійкі до антибіотиків патогени. Постійне дослідження механізмів ФДТ, удосконалення технологій фотосенсибілізаторів та розробка цільових терапевтичних протоколів обіцяють захопиви досягнення в парадигмах медичного лікування.

CRISPR-Cas (кластеризовані регулярно розташовані короткі паліндромні повтори та пов'язані з ними Cas-білки) – це адаптивна імунна система, що зустрічається у бактерій, яка допомагає захистити їх від інвазивного

генетичного матеріалу, такого як бактеріофаги та плазміди [114]. Вона діє як природний бар'єр для горизонтального переносу генів, поширеного механізму поширення стійкості до антибіотиків [115]. Це свідчить про те, що CRISPR-Cas може відігравати певну роль в обмеженні придбання та поширення генів стійкості до антибіотиків серед бактеріальних популяцій. Більше того, на відміну від традиційних антибіотиків, яким часто бракує специфічності та вони шкодять корисним бактеріям, системи CRISPR-Cas можуть безпосередньо та вибірково впливати на гени стійкості до антибіотиків (*ARG*) та знищувати патогенні бактерії, не впливаючи на інші види бактерій у складних бактеріальних популяціях. Це пояснюється тим, що системи CRISPR-Cas керуються молекулами РНК, комплементарними до певних послідовностей ДНК, що дозволяє точно націлюватися на *ARG* (Рисунок 7) [116].

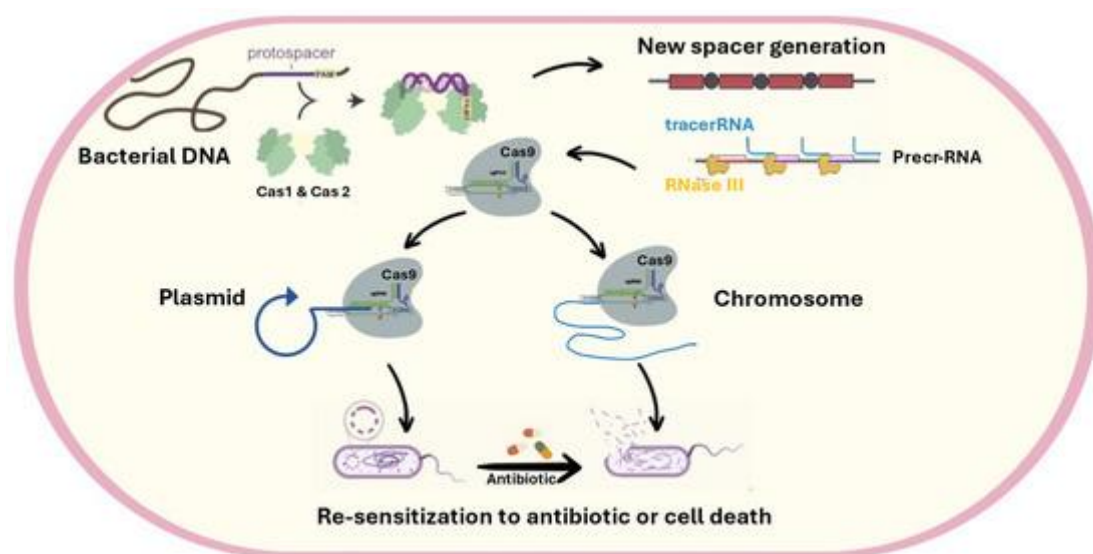


Рисунок 7. Системи CRISPR-Cas як антимикробні засоби. CRISPR-Cas націлений на гени бактеріальної резистентності шляхом інтеграції чужорідних послідовностей ДНК у масив CRISPR.

Оброблена crRNA спрямовує Cas9 на розщеплення відповідної ДНК у плазмідах або хромосомах, порушуючи гени резистентності. Це призводить до повторної сенсibilізації до антибіотиків або загибелі бактеріальних клітин, пропонуючи цілеспрямовану стратегію боротьби з резистентністю до антибіотиків.

Специфічність систем CRISPR-Cas робить їх перспективним інструментом для боротьби з стійкістю до антибіотиків. Завдяки впливу на ARG та їх знищенню, CRISPR-Cas може відновити ефективність традиційних антибіотиків та покращити лікування бактеріальних інфекцій. Системи CRISPR-Cas можуть бути розроблені для одночасного впливу на кілька ARG, що робить їх ефективними проти бактерій, які розвинули стійкість до кількох антибіотиків [117].

Тривають дослідження з розробки систем CRISPR-Cas для клінічного використання. Ці системи мають потенціал для революціонування лікування інфекцій, стійких до антибіотиків, та покращення результатів у сфері охорони здоров'я в усьому світі.

Одним з основних факторів, що сприяють зростанню множинної лікарської стійкості серед бактеріальних патогенів, є придбання генів стійкості до антибіотиків (*ABR*) шляхом горизонтального переносу генів (*HGT*). CRISPR-Cas, як адаптивна імунна система, містить локуси CRISPR та гени, пов'язані з CRISPR (*cas*), присутні приблизно у 30–40% бактерій [118] між локусами повторюваних послідовностей. Служачи своєрідною «пам'яттю» для імунної системи, будь-яка послідовність, що відповідає цьому імунологічному запису, вирізається та знищується спорідненими ферментами Cas спейсерних послідовностей. Роблячи це, клітина може захистити себе від атаки бактеріофагів та запобігти проникненню додаткових і, можливо, дорогих мобільних генетичних елементів (*MGE*) [118].

Acinetobacter baumannii використовує систему I-Fb CRISPR-Cas для перешкоджання поширенню генів стійкості до антибіотиків. Ця система CRISPR-Cas ефективно зупиняє горизонтальний перенос генетичних елементів і є висококонсервативною. Видалення будь-якого компонента системи CRISPR-Cas призвело до зниження проникності зовнішньої мембрани штамів AB43, що узгоджується з попередніми висновками щодо проникності мембран [119].

Нещодавні дослідження продемонстрували кореляцію між наявністю системи CRISPR-Cas та зменшенням кількості генів стійкості до антибіотиків, а також значним зниженням факторів вірулентності. І навпаки, відсутність локусу CRISPR пов'язана з множинною лікарською стійкістю. Крім того, існує зворотна залежність між поширеністю бактеріальної резистентності та існуванням системи CRISPR-Cas [115].

Крім того, таргетування мРНК регулятора кворум-чутливості *lasR* показало багатообіцяючі результати у зменшенні бактеріальної патогенності у *Pseudomonas aeruginosa*, особливо при використанні системи I-Fb CRISPR-Cas. Цікаво, що ген *QS*-синтази *abaI* містить область, яка частково збігається зі спейсером 101 системи CRISPR, зокрема, нуклеотидами з 29 по 39 в *abaI* та його повторах. Це свідчить про потенційний механізм CRISPR-опосередкованої регуляції кворум-чутливості та патогенності у *P. aeruginosa*. Було показано, що таргетування мРНК регулятора кворум-чутливості *lasR* знижує бактеріальну патогенність у *Pseudomonas aeruginosa*, особливо при використанні системи I-Fb CRISPR-Cas. Цікаво, що ген *QS*-синтази *abaI* містить область, яка частково збігається зі спейсером 101 системи CRISPR, зокрема, нуклеотидами з 29 по 39 в *abaI* та його повторах. Виключення будь-якого компонента системи CRISPR-Cas робить штам високо стійким до більшості протестованих ліків. Система I-Fb CRISPR-Cas також може впливати на мРНК *abaI* (*QS*-синтазу) та руйнувати її, тим самим зменшуючи біологічні особливості та гени, пов'язані з лікарською стійкістю, через знижений рівень *AHL*. Крім того, було виявлено, що активність розщеплення Cas3 є вирішальною для контролю деградації мРНК *abaI* [119].

Кількість локусів CRISPR виявилася значно вищою у штамів, чутливих до гентаміцину, тейкопланіну, еритроміцину та тетрацикліну. І навпаки, менша кількість локусів CRISPR була виявлена у штамів, позитивних на ванкоміцин (*vanA*), тетрациклін (*tetM*), макроліди (*ermB*), аміноглікозиди (*aacB'-aph(2'')*), стрептограміни (*aadE*) та стрептотрицин (*ant(6)*), що

вказує на негативну кореляцію між локусами CRISPR-Cas та стійкістю до антибіотиків [120].

Більшість ізолятів *Staphylococcus coagulans*, чутливих до метициліну, мали системи CRISPR-Cas типу ІІС та не мали генів стійкості до антибіотиків. Це свідчить про те, що система CRISPR-Cas типу ІІС у штаммах *S. coagulans* може перешкоджати отриманню генів стійкості до антибіотиків (ARG), що містять мобільні геномні елементи [121].

Крім того, ізоляти ентерококів демонстрували компоненти CRISPR-Cas у 63,5% (54/85) випадків. Дослідження виявило значну обернену залежність між наявністю елементів CRISPR-Cas та часткою ізолятів *E. faecalis*, стійких до антибіотиків, таких як ванкоміцин, ампіцилін, хлорамфенікол, еритроміцин, рифампіцин, тейкопланін, тетрациклін, іміпенем, тигециклін та триметоприм-сульфаметоксазол. Більше того, порівняно з CRISPR-Cas-негативними штамми *E. faecium*, CRISPR-Cas-позитивні ізоляти *E. faecium* демонстрували значно нижчі показники стійкості до ванкоміцину, ампіциліну, хлорамфеніколу, еритроміцину, тейкопланіну та тетрацикліну [122].

У *E. faecalis* консенсусні повтори послідовностей локусів CRISPR1 та CRISPR2 ідентичні, що свідчить про функціональний зв'язок між цими двома локусами. Оригінальний локус CRISPR2 сам по собі не може ефективно захистити геном від мобільних геномних елементів; він потребує підтримки CRISPR1-cas. Цікаво, що CRISPR3, а не CRISPR1, був пов'язаний з відсутністю стійкості до антибіотиків. Наявність мутанта CRISPR3 T11, який придбав cas9 (*cas9* + *CRISPR3*) для інтерференції, вказує на те, що CRISPR3-cas активний для послідовно-специфічного захисту геному. Видалення лише двох локусів може значно послабити здатність геному захищатися від клінічно мобільних геномних фрагментів [120].

На рисунку 7 показано, як системи CRISPR-Cas можуть потенційно функціонувати як антибіотики. Фермент Cas9, який може розрізати ДНК у певному місці під впливом молекули РНК, експресується разом з

направляючою РНК, призначеною для впливу на певну послідовність ДНК. Цільова послідовність може знаходитися на плазміді або головній бактеріальній хромосомі. Розрізання плазміді або хромосоми ферментом *Cas9* може призвести до деградації генетичного матеріалу, що спричиняє загибель клітин або втрату стійкості до антибіотиків, кодованої генами на цільовій ДНК. Таким чином, система CRISPR-Cas9 може вибірково розщеплювати ДНК у бактеріальних клітинах, забезпечуючи антибактеріальний механізм.

5.6. Бактеріофаги та їхня роль у стійкості та чутливості до антибіотиків

Бактеріофаги, або фаги, – це віруси, які специфічно інфікують та розмножуються в бактеріальних клітинах. Ці природні хижаки бактерій привернули значну увагу завдяки своїй потенційній ролі в боротьбі з антибіотикорезистентними інфекціями. Фагова терапія та фагова терапія стійкості до антибіотиків, використання бактеріофагів для лікування бактеріальних інфекцій, стали перспективною альтернативою традиційним антибіотикам, особливо в умовах зростання антимікробної резистентності [123]. Фаги можуть вибірково впливати та знищувати певні бактеріальні штами, включаючи ті, що стійкі до кількох антибіотиків. Ця специфічність допомагає зберегти корисний кишковий мікробіом хазяїна, на відміну від антибіотиків широкого спектру дії, які можуть порушити природний мікробний баланс [124]. Кілька досліджень підкреслили здатність фагів долати антибіотикорезистентність. Наприклад, в огляді Дюфура та ін. [125] обговорюється успішне використання фагової терапії для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* та *Klebsiella pneumoniae*. Автори зазначили, що фаги можуть використовувати різні механізми для боротьби з резистентністю, такі як пряме націлювання на детермінанти резистентності або порушення шляхів резистентності. Поєднання фагів та антибіотиків, відоме як синергія фагів та антибіотиків (PAS), стало особливо ефективною стратегією проти бактерій, стійких до антибіотиків [124]. Використовуючи фаги та антибіотики

одночасно, дослідники спостерігали посилену антимікробну активність та здатність долати механізми резистентності.

Дослідження Оексліна та ін. [126] продемонструвало потенціал ПАСК у лікуванні гострої пневмонії, спричиненої мультирезистентною *P. aeruginosa*, на мишачій моделі. Поєднання фагового коктейлю та антибіотика ципрофлоксацину призвело до значного зниження бактеріального навантаження та покращення виживання порівняно з кожним із цих методів лікування окремо. Синергетичний ефект фагів та антибіотиків можна пояснити кількома механізмами. Фаги можуть сенсibiliзувати бактерії до антибіотиків, порушуючи клітинні мембрани, змінюючи експресію генів або індуючи утворення персистуючих клітин, які є більш чутливими до антибіотиків [127]. І навпаки, антибіотики можуть збільшити адсорбцію фагів на бактеріальних клітинах або посилити реплікацію фагів, що призводить до більш ефективної антимікробної відповіді [124]. Хоча фаги пропонують перспективні рішення для боротьби з резистентністю до антибіотиків, важливо враховувати їхню потенційну роль у поширенні генів резистентності. Фаги можуть діяти як вектори для горизонтального переносу генів, що дозволяє поширювати детермінанти резистентності між бактеріальними популяціями [128]. Бактеріофаги можуть отримувати гени резистентності від своїх бактеріальних господарів і згодом передавати ці гени іншим бактеріям шляхом трансдукції, процесу, в якому фаги упаковують і доставляють бактеріальний генетичний матеріал [129]. Такий обмін генетичним матеріалом може сприяти появі та поширенню штамів, стійких до антибіотиків, що підкреслює необхідність ретельного розгляду та моніторингу при застосуванні фагової терапії.

Бактеріофаги стали перспективною альтернативою традиційним антибіотикам, маючи потенціал для подолання стійкості до антибіотиків за допомогою різних механізмів. Синергетичне використання фагів та антибіотиків виявилось особливо перспективним у боротьбі з інфекціями, що викликають багато лікарських засобів. Однак роль фагів у поширенні генів

стійкості підкреслює важливість збалансованого та обґрунтованого підходу до фагової терапії. Подальші дослідження та ретельне впровадження фагових втручань матимуть вирішальне значення для використання повного потенціалу цих природних бактеріальних хижаків у боротьбі з стійкістю до антимікробних препаратів.

5.7. Отрути тварин

Хоча тваринна отрута надзвичайно дорога та смертельна, вона пропонує багато цікавих можливостей для створення біотерапевтичних засобів. «Пептиди», які продемонстрували широкий спектр біологічної активності, потенційну специфічність місця дії та участь у регулюванні біологічних механізмів, є одним з основних інгредієнтів отрути скорпіона. Зокрема, ці пептиди викликали підвищений інтерес до розробки антибіотикорезистентних розчинів [130]. Тваринні отрути, які десятиліттями використовуються в традиційній медицині для лікування інфекцій та вірусів, є одним із прикладів багатьох біоактивних речовин, що зустрічаються в природі [131]. Антимікробні пептиди (АМФ) є перспективним варіантом для нових терапевтичних альтернатив у таких випадках. АМФ, які є антимікробними агентами із середньою довжиною менше 100 амінокислот, походять з отрут кількох тварин, включаючи скорпіонів, бджіл, павуків та змій [132]. АМФ – це короткі катіонні амфіпатичні пептиди, що містяться в отрутах. За їхньою структурою вони поділяються на три групи: (1) пептиди із залишками цистеїну та дисульфідними містками; (2) пептиди без залишків цистеїну, що включають члени з амфіпатичною α -спіраллю; та (3) пептиди із залишками проліну та гліцину, які є численними у другій групі. Від трьох до чотирьох дисульфідних містків об'єднуються, утворюючи АМФ, що містять цистеїн [133].

5.7.1. Отрута скорпіона

Отрута скорпіона продемонструвала багатообіцяючі результати в боротьбі з антимікробною стійкістю (АРС) у бактерій. Отрута містить пептиди, відомі як α -токсини та β -токсини, які порушують життєво важливі

бактеріальні процеси, що робить їх ефективними проти патогенів з множинною лікарською стійкістю (МЛС).

α -токсини, або токсини натрієвих каналів, можуть модулювати властивості затвору потенціалзалежних натрієвих каналів у мембранах бактеріальних клітин, що призводить до деполаризації мембран та порушення важливих клітинних процесів. Кілька досліджень продемонстрували антимікробну активність α -токсинів проти бактерій MDR, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA) та грамнегативні бактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектру (ESBL) [134].

Аналогічно, β -токсини, або токсини калієвих каналів, впливають на бактеріальні калієві канали, перешкоджаючи регуляції мембранного потенціалу та метаболічним шляхам. Нещодавні дослідження показали ефективність β -токсинів проти бактерій MDR, таких як *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa* [134]. Цікаво, що комбінація α -токсинів та β -токсинів може мати синергетичний ефект, посилюючи їхню антимікробну активність проти бактерій MDR, одночасно порушуючи численні клітинні процеси [134].

Крім того, пептиди отрути скорпіона продемонстрували інсектицидну активність, причому Meucin-49 з *Mesobuthus eupeus* виявляє широкий спектр дії як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних бактерій, а також активність проти бактеріальних симбіонтів горохової попелиці (*Acyrtosiphon pisum*), серйозного сільськогосподарського шкідника [135]. Крім того, було показано, що пептиди з отрути австралійського скорпіона *Urodacus yaschenkoii*, такі як *UyCT1*, *UyCT3* та *UyCT5*, ефективно пригнічують *Acinetobacter baumannii* та інші інфекції MDR [136]. Пептид VmKp-22, модифікована версія батьківського пептиду отрути скорпіона VmKp-2, також продемонстрував здатність пригнічувати розвиток та руйнувати попередньо сформовані біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* [137]. Загалом, унікальні механізми дії та потенціал для синергетичних ефектів

роблять сполуки, отримані з отрути скорпіонів, перспективним шляхом боротьби з антимікробною резистентністю.

5.7.2. Бджолина отрута

Одним із багатьох продуктів бджільництва з високим вмістом біологічно активних сполук є бджолина отрута, природний матеріал з низкою дії проти різних етіологій захворювань [138]. Бджолина отрута являє собою складну суміш біологічно активних сполук, включаючи пептиди, ферменти та інші малі молекули. Серед цих компонентів пептиди мелітину та апаміну привернули значну увагу завдяки своїм потенційним антимікробним властивостям та здатності модулювати імунні реакції [139]. Ву та його основні компоненти, PLA2 та мелітин, використовувалися для боротьби з інфекціями ротової порожнини, які виявилися корінними причинами карієсу. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) ВВ проти *Lactobacillus casei*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus* та *Streptococcus salivarius* [140] становить від 20 до 40 мкг/мл.

Було показано, що бджолина отрута має значну антибактеріальну активність проти ряду бактерій з множинною лікарською стійкістю. Хегазі та ін. також продемонстрували антибактеріальну активність бджолиної отрути проти різних патогенних бактеріальних штамів [141]. Фадл також підтвердив це, показавши, що бджолина отрута має сильний потенційний ефект проти ізолятів MDR, включаючи грамнегативні та грампозитивні бактерії. Інше дослідження підкреслило потенціал мелітину, компонента бджолиної отрути, як антимікробного засобу, особливо при лікуванні інфекцій MRSA [142]. Ці дослідження разом свідчать про те, що бджолина отрута та її компоненти можуть бути цінними в боротьбі з бактеріями з множинною лікарською стійкістю [143].

5.7.3. Зміїна отрута

Зміїна отрута містить різноманітні антимікробні білки та пептиди, включаючи дефензини та кателіцидини, які продемонстрували потенціал для

розробки альтернативних антимікробних засобів. Дефензини – це невеликі катіонні пептиди, активні проти широкого спектру бактерій, включаючи грампозитивні та грамнегативні бактерії. Зазвичай вони мають довжину від 30 до 45 амінокислот і консервативний мотив, багатий на цистеїн [144]. Кателіцидини – це ще один тип антимікробного пептиду, що виробляється різними організмами, включаючи змії. Вони зазвичай більші за дефензини, мають довжину від 12 до 80 амінокислот і більш варіабельну структуру, але містять консервативний кателіновий домен [145].

Ці антимікробні пептиди спостерігалися у різних видів змії, включаючи звичайну нічну гадюку, габунову гадюку та чорну мамбу, серед інших [146]. Одним із важливих класів АМП, що містяться в отрутах змії, є кателіцидини, такі як кателіцидин-NA з китайської кобри та кателіцидин-BF змії *Bungarus fasciatus*, які демонструють широкий спектр антимікробної активності проти бактерій, грибків та вірусів [132].

Крім того, кротаміни, катіонні пептиди, виділені з отрути південноамериканської гримучої змії *Crotalus durissus terrificus*, продемонстрували потужну антимікробну активність проти різних штамів бактерій, включаючи патогени з множинною лікарською стійкістю [147]. Також було виявлено, що кротаміни пригнічують розвиток *Trypanosoma cruzi*, збудника хвороби Шагаса [148]. Інші компоненти зміїної отрути, такі як ферменти фосфоліпази A2 (PLA2) та L-амінокислотні оксидази (LAAO), також продемонстрували антимікробний потенціал. PLA2 можуть порушувати мембрани бактеріальних клітин, тоді як LAAO можуть генерувати оксидативний стрес та пошкоджувати бактеріальні клітини [149, 150].

Крім того, металопротеїнази зміїної отрути, як і цинкзалежні металопротеїнази (SVMP), продемонстрували активність проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи штами з множинною лікарською стійкістю, шляхом порушення клітинних мембран та деградації незамінних білків [151]. Загалом, різноманітний спектр

антимікробних сполук, що містяться в зміїній отруті, являє собою перспективний шлях для розробки нових терапевтичних засобів для боротьби з антимікробною стійкістю.

5.7.4. Павутина

Відомо, що павуки виробляють різноманітний спектр отруйних пептидів, включаючи сімейство катіонних пептидів, які називаються комахоселективними цистिनними вузлами (ІСК). Ці пептиди викликали значний інтерес завдяки своєму потенціалу як антимікробних засобів, особливо проти бактерій з множинною лікарською стійкістю (MDR) (таблиця 4). Пептиди ІСК характеризуються своєю унікальною вузлуватим структурою, утвореною шляхом переплетення дисульфідних містків. Цей структурний мотив надає їм чудової стабільності та стійкості до протеолітичної деградації, що робить їх привабливими кандидатами для терапевтичного застосування [132]. Кілька досліджень продемонстрували антимікробну активність пептидів ІСК проти ряду бактерій MDR, включаючи грампозитивні та грамнегативні патогени. Ось деякі приклади ІСК пептидів павуків та їх потенціал як антимікробних засобів. Ван та ін. [152] виділили та охарактеризували лікозин-ІІ з отрути павука *Lycosa singoriensis*, який продемонстрував потужний бактеріостатичний ефект на штами бактерій, стійких до ліків. Аналогічно, Абреу та ін. [153] виявили гомезин з потенційною антимікробною активністю в отруті бразильського павука *Acanthoscurria gomesiana*. Ці результати свідчать про те, що пептиди отрути павука мають потенціал для розробки нових антибіотиків. Ву та ін. [154] додатково підтверджують це, відзначаючи різноманітну фармакологічну активність пептидів отрути павука, включаючи їхній потенціал як протипухлинних та антиноцицептивних засобів.

У майбутньому перспективна стратегія пом'якшення цитотоксичної дії традиційних антибіотиків на еукаріотичні клітини передбачає поєднання невеликої кількості швидкознищувальних антимікробних пептидів (АМП) скорпіонів з традиційними антибіотиками. Цей інноваційний підхід

спрямований на вирішення проблеми інфекцій з множинною лікарською стійкістю (МЛС) шляхом використання унікальних властивостей пептидів, отриманих зі скорпіонів. Використовуючи АМП з отрути тварин, які відомі своєю потужною антимікробною активністю проти широкого спектру патогенів, поряд зі звичайними антибіотиками, можна досягти синергетичних ефектів, що підвищують ефективність лікування, мінімізуючи при цьому несприятливий вплив на клітини господаря.

5.7.5. Потенційні побічні ефекти протимікробних засобів на основі отрути.

Хоча сполуки, отримані з отрути, демонструють потенціал у боротьбі з стійкістю до антибіотиків, слід враховувати їхні потенційні побічні ефекти на людину. Багато пептидів отрути демонструють цитотоксичність щодо клітин ссавців, що може призвести до гемолізу, нейротоксичності або імуногенних реакцій. Бджолина отрута, наприклад, продемонструвала багатообіцяючі антимікробні ефекти, але може викликати алергічні реакції та цитотоксичність у високих дозах [140]. Аналогічно, отрута крилатки містить біоактивні пептиди з антимікробними властивостями, але її токсичні побічні ефекти, включаючи гемоліз та біль, залишаються проблемою [169]. Крім того, пептиди отрути павука демонструють антибактеріальну та протизапальну дію, але потребують подальшого дослідження їх профілів безпеки [170]. Тому, хоча отрути мають потенціал для боротьби з стійкістю до антибіотиків, їхні побічні ефекти повинні бути ретельно оцінені для клінічного застосування.

Щоб зменшити ризики токсичності, дослідники використовують модифікації пептидів для підвищення селективності до бактеріальних мембран, мінімізуючи при цьому шкоду для клітин людини. Було показано, що хімічні модифікації, такі як заміна амінокислот та структурна оптимізація, покращують антимікробну активність, одночасно зменшуючи цитотоксичність [171]. Крім того, були розроблені системи доставки на основі наноносіїв, включаючи самоорганізовані пептидні наноструктури, для контролю вивільнення ліків та мінімізації нецільових ефектів [172]. Ці

підходи разом покращують клінічну життєздатність антимікробних пептидів, одночасно вирішуючи проблеми безпеки. Крім того, успішна розробка препаратів, отриманих з отрути, таких як каптоприл та зиконотид, демонструє, що завдяки ретельним клінічним випробуванням отрути можна безпечно використовувати для терапевтичного застосування [151]. Подальші дослідження необхідні для оцінки клінічного профілю безпеки антибіотиків на основі отрути перед їх терапевтичним застосуванням.

5.8. Нанобіотика.

Наночастинки (НЧ) стали перспективною платформою для контрольованої доставки антибіотиків та інших терапевтичних засобів завдяки своїм унікальним властивостям та універсальності. НЧ мають кілька переваг, включаючи їх здатність інкапсулювати та захищати ліки від деградації, підвищувати розчинність та біодоступність, а також впливати на певні ділянки або клітини в організмі. Крім того, деякі НЧ демонструють притаманні антимікробні властивості, що робить їх цінними інструментами в боротьбі з бактеріальними інфекціями. Нанобіотики пропонують перспективний підхід до боротьби з антимікробною стійкістю (АРС), надаючи кілька переваг порівняно з традиційними антибіотиками.

Існує чотири основні категорії наночастинок: неорганічні (металеві наночастинки, наночастинки кремнію та мезопористі наночастинки кремнію), органічні (полімерні наночастинки, ліпосоми та дендримери), вуглецеві (вуглецеві нанотрубки, графенові наночастинки та фулерени) та композитні (метал, полімер та кераміка) [177]. Ефективність цих наночастинок у доставці ліків та антимікробних застосуваннях залежить від різних факторів, включаючи їх розмір, форму, хімію поверхні, здатність до завантаження ліків, кінетику вивільнення та специфічність націлювання. Крім того, властиві антимікробні властивості певних наночастинок, таких як срібло та мідь, можуть бути використані для посилення їхнього терапевтичного потенціалу проти бактеріальних інфекцій. Нанобіотики призводять до збільшення біодоступності ліків у цільовій тканині,

запобігаючи псуванню ліків та зменшуючи шкідливий вплив на пацієнтів. Згідно з кількома дослідженнями, антибіотики можуть підвищити свою антибактеріальну ефективність, завантажуючи їх у наноносії. Під час доставки нових антибактеріальних засобів бактеріям «нанобіотики» відносяться до використання навмисно створених чистих антибіотиків з діапазоном розмірів ≤ 100 нм або молекул антибіотиків, укладених у штучні наночастинки (НЧ). Ці методи надають особливі можливості для боротьби з інфекціями, спричиненими планктонними та мультирезистентними біоплівками [178].

Хімічний склад наноносіїв, завантажених антибіотиками, може викликати занепокоєння щодо імунологічної дії, цитотоксичності, біосумісності та біорозкладності, навіть якщо вони можуть мінімізувати дозування, необхідне для усунення бактеріальної резистентності [178].

Порівняно зі звичайними антибіотиками, антимікробні наночастинки (НЧ) забезпечують численні виняткові переваги в подоланні резистентності та зниженні витрат [179]. Для покращення фармакокінетичних характеристик антибіотиків та зменшення їх побічних ефектів наразі доступні різноманітні нанорозмірні носії лікарських засобів [180]. Використання антибактеріальних нанорозмірних матеріалів має значний потенціал у боротьбі з інфекціями, що загрожують життю. Ці матеріали стратегічно розроблені для покращення проникнення біоплівки та ефективного порушення бактеріальних систем. Для безпечного лікування поверхневих інфекцій та інфекційних захворювань перевага надається використанню металів у нанорозмірі, причому оксиди металів, органічні наночастинки та нанокompозити мають потужні антибактеріальні властивості. Різноманітні хімічні склади та притаманні характеристики цих антибактеріальних наноматеріалів, які зазвичай називають нанобіотиками, пропонують універсальні стратегії боротьби з цільовими бактеріями [181]. Порівняно з використанням антибіотиків у великих кількостях, «наноносії антибіотиків» на основі ліпосомних, твердих/ліпідних, терпеноїдних, полімерних, дендримерних та неорганічних

матеріалів продемонстрували позитивні результати у підвищенні загальної ефективності антибіотиків [182]. НЧ можуть активно або пасивно впливати на ділянки захворювання. Оскільки інфіковані ділянки мають вищу проникність наноносіїв, ніж неінфіковані тканини, результати накопичення на цілі покращуються. Також можливо функціоналізувати ліганди (такі як антитіла) на поверхнях наноносіїв, які зв'язуються з хворими тканинами або мікробами як рецептори (такі як антигени). Активне таргетування або ліганд-опосередковане таргетування стосується останньої стратегії.

Крім того, ліганд-кон'юговані наноносії мають потенціал для покращення лікування внутрішньоклітинних інфекцій шляхом покращення абсорбції клітинами. Системи цільової доставки ліків швидко розвивалися останніми роками, головним чином у лікуванні раку та туберкульозу, спричинених *Mycobacterium tuberculosis* [174, 183]. Кон'югація була ефективнішою, ніж антибіотик у вільній формі. Найголовніше, що цільова терапія, здається, впливає на внутрішньоклітинні бактерії, які антибіотик пропустив би та залишив би «прихованими», діючи як латентна причина рецидивуючих захворювань [184].

Оскільки неорганічні наночастинки складаються з неорганічних оксидів Ag, Mn, Al, Ti, Se, Au, Si або Cu, їхній розмір, форма, розчинність та стабільність різняться. На їхню антибактеріальну ефективність також впливають агрегаційні властивості, рН, температура, час відновлення та концентрація відновника, які визначають їхні властивості. Наприклад, щоб перешкоджати диханню, включаючи лізис бактеріальних клітин та викликати запальні реакції, наночастинки Ag, прилипають до клітинних мембран, взаємодіють з мембранними білками, підвищують пористість мембран, а також проникають і сприяють утворенню активних форм кисню (ROS) [184]. З давніх часів срібло демонструє величезний потенціал для використання як антибактеріальний та антисептичний засіб. Завдяки антибактеріальній дії бактеріальних наночастинок Ag, може існувати особливий спосіб мінімізувати розвиток стійкості до антибіотиків, використовуючи загалом

меншу кількість препаратів [185]. AgNP діють як система доставки ампіциліну (АМП) – антибіотика сферичної форми розміром 4 нм, покритого цитратом, який може завантажувати $1,06 \times 10^{-6}$ амП для впливу на *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та *Vibrio cholerae*, впливаючи на їхні клітинні стінки та види β -лактамаз [186].

Через сильні електростатичні сили, що викликають внутрішньоклітинні втрати та загибель клітин, відомо, що наночастинки золота (AuNPs) мають бактерицидну дію [187]. AuNPs накопичуються на поверхні клітин і мають бактерицидну дію. Антибактеріальні властивості нанокристалів Au залежать від фасети та включають пошкодження бактеріальної мембрани, пригнічення активності клітинних ферментів та енергетичного метаболізму [188]. AuNPs розміром 4–5 нм та сферичним розміром є прикладом доставки антибіотика ванкоміцину (Van). Фенільна група Van приєднується до AuNP через зв'язок Au-S, і кожна AuNP зв'язується приблизно з 31 Van на своїй поверхні, впливаючи на *Escherichia coli* та ванкоміцин-резистентні ентерококи, а також на їхні клітинні мембрани [189].

Наприклад, наночастинки оксиду заліза (FeONP) та гібридизація ДНК поєднуються для збільшення захоплення гена бактеріальної 16S рибосомної РНК [190] через сильні електростатичні сили, цитоплазматичний витік, загибель клітин та наночастинки золота. Оскільки наночастинки CaF₂ прилипають до поверхні зубів та безперервно вивільняють іони фтору, було продемонстровано, що вони мають фатальний вплив на *Streptococcus mutans*. Це сприяє ремінералізації та пригнічує патогенний *S. mutans* [191]. Завдяки своїм гідрофільним/гідрофобним властивостям більшість органічних наночастинок, включаючи ліпосоми, полімерні матеріали та міцели, є біосумісними та швидко опсонізуються [181].

Ліпосоми та ліпідні наночастинки – це фосфоліпідні двошарові шари у сферичній формі везикул. Ліки можуть вивільнятися в бактерії, коли вони зливаються з мікробною мембраною. Вони були перетворені на систему доставки ліків для боротьби із захворюваннями, спричиненими біоплівками,

за допомогою антимікробних препаратів. Зменшуючи рецидивні інфекції, їхні особливі якості, такі як специфічність до мішені, низька токсичність та здатність до злиття матриксу біоплівки/клітинної мембрани, підвищують ефективність антибіотиків [192].

Носіями ліків є полімерні наночастинки (НЧ), такі як наносфери та нанокапсули. Вони покращують ефективність таргетування та є хімічно та фізично стабільними [193]. Одним із таких методів доставки ліків, який захищає антибіотики від псування та може прикріплюватися до складових біоплівки, є PLGA на основі ліпідів з поверхневою функціоналізацією [194].

Фотозбуджені квантові точки (КТ) мають металевий вигляд, але вони мають напівпровідникове ядро, виготовлене з цинку або кадмію.

Здатність КТ руйнувати стінки або мембрани бактеріальних клітин, продукувати вільні радикали, зв'язуватися з генетичним матеріалом та запобігати синтезу енергії забезпечує їм антибактеріальний ефект.

Антибактеріальна активність модифікованих трансферином срібних КТ у поєднанні з цинком та рифампіцином значно вища, ніж у комплексів цинку та рифампіцину [195]. Було виявлено, що окисно-відновний потенціал фотогенерованих носіїв заряду, які взаємодіють з бактеріальним середовищем, пригнічує ріст клінічних ізолятів з множинною лікарською стійкістю (МЛС) (*S. typhimurium*, метицилін-резистентний золотистий стафілокок, *Klebsiella pneumoniae* та карбапенем-резистентна кишкова паличка) через фотозбуджені КТ [196].

Такі фактори, як погана спрямованість антибіотиків на вогнища інфекції, збільшення частоти дозування та побічних ефектів, поширення резистентності до антибіотиків, що використовуються в даний час, повільні темпи розробки нових антибактеріальних препаратів та можливість розвитку резистентності до майбутніх нових антимікробних препаратів, підкреслюють необхідність застосування нових підходів до лікування мікробних інфекцій [197].

6. Потенційні обмеження стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю.

Незважаючи на багатообіцяючий потенціал стратегій, викладених у розділах 5.1 - 5.9, кілька критичних обмежень перешкоджають їх клінічному впровадженню та широкому застосуванню.

Багато з цих підходів залишаються переважно на стадіях доклінічних або ранніх клінічних досліджень, з недостатньою валідацією за допомогою статистичних рандомізованих контрольованих досліджень та поздовжніх досліджень [198].

Еволюційна адаптивність бактеріальних патогенів становить ще одне суттєве занепокоєння, оскільки селективний тиск може сприяти розвитку механізмів резистентності навіть до цих нових методів лікування.

Наприклад, бактерії потенційно можуть еволюціонувати в модифіковані кворум-сенсорні рецептори, резистентність до бактеріофагів або механізми нейтралізації антимікробних пептидів з отрут тварин [199].

Економічні міркування ще більше обмежують практичне застосування, оскільки високі витрати, пов'язані з виробництвом, очищенням та контролем якості терапії на основі біологічних препаратів (наприклад, бактеріофагів, стовбурових клітин та пептидів, отриманих з отрути), роблять їх потенційно недоступними в умовах обмежених ресурсів [200].

Крім того, регуляторні бази залишаються недостатньо розвиненими для багатьох із цих нових підходів, що створює невизначеність щодо оцінки безпеки, протоколів стандартизації та шляхів затвердження [201].

Ці багатогранні проблеми вимагають одночасного прогресу в регуляторній науці, економічно ефективних виробничих процесів та інноваційних дизайнів клінічних випробувань для сприяння перетворенню перспективних лабораторних результатів на клінічно життєздатні альтернативи традиційним антибіотикам.

7. Моніторинг протимікробної резистентності (АМР), ізольованих штамів мікроорганізмів із зразків біоматеріалів від хворих та вимушенозабитих тварин.

Згідно планування наукової тематики лабораторії було досліджено 180 зразків біоматеріалів від свиней та домашніх тварин в Запорізькій області впродовж 2022 та січня-лютого 2023 року.

При цьому виділено ізоляти патогенних бактерій – ешеріхій та стафілококів. Визначено чутливість до антибіотиків ізольованих мікроорганізмів. Загальна кількість резистентних ізолятів *E.coli* склала 68,38 %, із них полірезистентних до більш, ніж 5-ти антибактеріальних препаратів (АБП) – 16,67 %. Загальна кількість резистентних ізолятів стафілококів склала 89,66 %, із них полірезистентних до більш, ніж 5-ти АБП – 41,38 %.

Групи антибактеріальні препаратів та види, які використовувались при дослідженні виділених культур мікроорганізмів:

E. coli:

- гр.тетрациклінів (окситетрациклін);
- гр.фторхінолони
(енрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин);
- β-лактами:цефалоспорини I покоління(цефалексин),цефалоспорини III покоління (цефоперазон,цефотаксим,цефтриаксон);
- аміноглікозиди (гентаміцин, стрептоміцин); полімексини (фосфоміцин)
- напівсинтетичні пеніциліни(амоксицилін);
- стійкі до пеніциліназ (оксацилін)
- хлорамфеніколи (левоміцетин, хлорамфенікол);
- інші (нітрофурантоїн).

Коагулазопозитивних стафілококів:

- гр.фторхінолони (енрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин);

- β-лактами:цефалоспорины I покоління (цефазолін), цефалоспорины III покоління (цефоперазон,цефтриаксон,цефтазідім);
- аміноглікозиди (гентаміцин,стрептоміцин,тобраміцин);
- полімексини (фосфоміцин);
- напівсинтетичні пеніциліни(амоксицилін);
- стійкі до пеніциліназ (оксацилін); хлорамфеніколи (левоміцетин,хлорамфенікол);
- глікопептиди (ванкоміцин), нітрофураны (фуразолідон);
- інші (нітрофурантоїн).

Також проведено дослідження антибіотикорезистентності інших видів мікроорганізмів різних тварин. В Таблиці 1 подано результати.

Таблиця 1

Антибіотикорезистентність виділених культур мікроорганізмів, ізольованих від тварин із інфекційними захворюваннями впродовж 9 місяців 2023 року

Назва антибіотика	I півріччя		II півріччя			Всього II півріччя	Всього за I-II півріччя
	Домашні тварини	Домашні тварини	Сви-ні	Staphyl	E.co li		
	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Pasteurella spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>E. coli</i>		
Амоксицилін	3	3	1	4	-	8	11
Оксацилін	4	-	-	-	-	-	4
Цефтриаксон	3	2	1	3	1	7	10
Гентаміцин	2	1	-	1	-	2	4
Норфлуксаци	1	-	-	2	-	2	3

н

Цефотаксим	1	-	-	-	-	-	1
Офлоксацин	2	-	-	1	-	1	3
Ципрофлокса цин	2	-	-	1	-	1	3
Цефтазидим	2	-	-	-	-	-	2
Левифлоксац ин	2	-	-	-	-	-	2
Цефоперазон	1	-	-	-	1	1	2
Ванкоміцин	2	-	-	-	-	-	2
Енрофлоксац ин	1	-	-	2	-	2	3
Стрептоміцин	3	2	1	2	-	5	8
Хлорамфеніко л	3	-	-	-	-	-	3
Фосфоміцин	2	-	-	-	-	-	2
Нітрофурантої н	1	-	-	-	-	-	1
Цефалексин	-	-	1	3	-	4	4
Левоміцетин	-	-	-	1	1	2	2
Окситетрацикл ін	-	-	-	-	1	1	1
Виділених культур	7	3	1	4	1	9	16
Загальна кількість резистентних культур	7	3	1	4	1	9	16

8. Довгостроковий моніторинг чутливості клінічних ізолятів *E.coli* до антибіотиків групи цефалоспоринів на свинарській фермі України.

Ешеріхіози (колібактеріоз, колієнтерит, колісепсис, колієнтеротоксемія) – це бактеріальне захворювання молодняка свиней, яке характеризується септицемією, токсемією та ентеритом. У поросят ешеріхіоз частіше всього перебігає в ентеритній та ентеротоксемічній формі. Збудником хвороби є бактерія *Escherichia coli*.

E.coli широко розповсюджена у навколишньому середовищі, а також у шлунково-кишковому каналі, як молодняку, так і дорослих тварин. Джерелом збудника для новонароджених поросят є свиноматки, при цьому самі не хворіють та стійкі до ешеріхіозних ентеротоксинів. Шлях передачі інфекції є не тільки аліментарний, але і аерогенний, тоді хвороба проявляється ураженням респіраторного каналу, про що було доведено нашими попередніми дослідженнями. В 45,9 % випадків бронхопневмоній свиней було ізольовано патогенні культури *E.coli*. Для контролю ешеріхіозної інфекції використовують вакцини, але для лікування вимушені застосовувати антибіотикотерапію. На даний момент цефалоспорини (ЦС) – один із найбільш чисельних класів антибіотиків. Крім того, завдяки високій ефективності та низькій токсичності вони знайшли широке застосування як в гуманній медицині, так і у ветеринарній. В світі це один із найпопулярніших за частотою призначення класів антибактеріальних препаратів. Розрізняють п'ять поколінь цефалоспоринів, три перші представляють препаратами для парентерального та орального введення.

Метою наших досліджень є постійний моніторинг антибіотикорезистентності клінічних ізолятів *E.coli*, зокрема вивчення чутливості до антибіотиків групи цефалоспоринів на одній із ферм з вирощування свиней України.

Робота проводилась в лабораторії бактеріальних хвороб тварин Інституту ветеринарної медицини Національної академії аграрних наук України та у свинарському комплексі з вирощування свиней неблагополучного щодо шлунково-кишкових та респіраторних бактеріальних хвороб впродовж 2011 – 2020 років. До складу господарства входить племзавод (11 тисяч свиней)

промисловий комплекс з вирощування та відгодівлі, де утримується більше 80 тисяч свиней. Підприємство потужністю 11,5 тисяч тон свинини живої ваги на рік. Для дослідження було відібрано 21 клінічний ізолят патогенних *E.coli*.

Проведено аналіз антибіотикорезистентності цефалоспоринів I генерації (цефазолін), III генерації (цефтіофур, цефтріаксон, цефотаксим), які використовувались для лікування тварин в даному господарстві. Діагностувались колібактеріоз та колієнтеротоксемія (набрякова хвороба), респіраторний синдром. Патогенні ешеріхії відповідно ізолювали із таких органів вимушено забитих поросят – уражених кишковиків, мезентеріальних лімфовузлів, нирок, печінок, селезінок, шлунків та легенів. Використовували такі граничні критерії чутливості для *E.coli* (в мм зони відсутності росту): резистентні до цефазоліну та цефотаксиму ≥ 14 ; до цефтіофуру ≥ 15 ; до цефтріаксону ≥ 16 . З використанням таких критеріїв 37,5 % клінічних ізолятів ешеріхій були резистентні до цефазоліну; 27,3 % - до цефтіофуру; 14,3 % - до цефотаксиму та не виявлено резистентних до цефтріаксону.

Аналіз отриманих багаторічних досліджень щодо моніторингу чутливості клінічних ізолятів *E.coli* до антибіотиків групи цефалоспоринів на потужному свинарському комплексі. Україні дають змогу зробити висновок, що антибіотики групи цефалоспоринів залишаються ефективними препаратами для лікування ешеріхіозів поросят за тестування чутливості *in vitro*, та підтверджується клінічними результатами. Але потрібно зазначити, що цефалоспорини I покоління відносяться до групи доступу, а III покоління наразі до групи спостереження, якщо інші антибактеріальні препарати не дають результати.

9. Висновки.

Криза стійкості до антибіотиків, що підживлюється надмірним використанням антибіотиків та застоєм у розробці нових ліків, залишається критичною проблемою глобальної охорони здоров'я. Цей огляд заглибився у складні механізми резистентності патогенів з множинною лікарською стійкістю та висвітлив альтернативні стратегії, включаючи інгібітори кворум-сенсингу,

пробіотики, антимікробні пептиди, отрути, нанобіотики, бактеріофаги, системи CRISPR-Cas, імунотерапію та фотодинамічну терапію. Також було підкреслено значення навколишнього середовища як резервуара генів резистентності, так і джерела нових антимікробних препаратів. Незважаючи на ці перспективні альтернативи, залишаються значні проблеми. Високі витрати, пов'язані з розробкою та комерціалізацією нових методів лікування, необхідність суворих регуляторних схвалень та потенціал розвитку резистентності до нових методів лікування створюють серйозні перешкоди. Крім того, складність мікробних екосистем вимагає подальших досліджень для розуміння довгострокової ефективності та екологічного впливу цих втручань. Майбутні зусилля повинні бути зосереджені на підвищенні масштабованості та доступності нових антимікробних препаратів, оптимізації комбінованих терапій для запобігання резистентності та сприянні глобальній співпраці для впровадження програм сталого управління антибіотиками.

Вирішення цієї кризи вимагає об'єднаних міждисциплінарних зусиль. Співпраця між медичними працівниками, дослідниками, політиками та громадськістю є важливою для розробки інноваційних рішень, підвищення обізнаності та впровадження стійких стратегій. Розвиваючи ці підходи, ми можемо захистити ефективність існуючих антибіотиків, забезпечити розробку ефективних методів лікування та захистити громадське здоров'я для нинішнього та майбутніх поколінь.

Вдячність. Працюючи над цією концепцією автори використали та взяли за основу науковий матеріал вчених (Mostafa E. Elshobary із співавторами, 2025 р.), які ннайбільш стисло та повно охарактеризували сьогодення щодо проблеми антибіотикорезистентності [202] та привели результати власних моніторингових досліджень антибіотикорезистентності в Україні.

Авторський колектив використав завчасно висловлює вдячність цим вченим за можливість використання їхнього матеріалу у цій концепції.

Список використаних джерел.

1. Zhao, X.; Chen, Z.; Yang, T.; Jiang, M.; Wang, J.; Cheng, Z.; Yang, M.; Zhu, J.; Zhang, T.; Li, H.; et al. Glutamine Promotes Antibiotic Uptake to Kill Multidrug-Resistant Uropathogenic Bacteria. *Sci. Transl. Med.* 2021, *13*, eabj0716. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Islam, M.A.; Islam, M.R.; Khan, R.; Amin, M.B.; Rahman, M.; Hossain, M.I.; Ahmed, D.; Asaduzzaman, M.; Riley, L.W. Prevalence, Etiology and Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Dhaka, Bangladesh. *PLoS ONE* 2022, *17*, e0274423. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Safdar, N.; Zahra, A.; Komal, S.; Ul Ain, Q.; Mazhar, M. The Trend of Antibiotic Resistance In the Era of COVID-19 and Its Trailing. *SSRN J.* 2023. [Google Scholar] [CrossRef]
4. El-Sapagh, S.; El-Shenody, R.; Pereira, L.; Elshobary, M. Unveiling the Potential of Algal Extracts as Promising Antibacterial and Antibiofilm Agents against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: In Vitro and In Silico Studies Including Molecular Docking. *Plants* 2023, *12*, 3324. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Osei Sekyere, J.; Kerdsin, A.; Chopjitt, P.; Wendling, C.C. Editorial: Community Series—Characterization of Mobile Genetic Elements Associated with Acquired Resistance Mechanisms, Volume II. *Front. Microbiol.* 2023, *14*, 1230730. [Google Scholar] [CrossRef]
6. Günther, T.; Kramer-Schadt, S.; Fuhrmann, M.; Belik, V. Environmental Factors Associated with the Prevalence of ESBL/AmpC-Producing *Escherichia coli* in Wild Boar (*Sus scrofa*). *Front. Vet. Sci.* 2022, *9*, 980554. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Lee, A.R.; Park, S.B.; Kim, S.W.; Jung, J.W.; Chun, J.H.; Kim, J.; Kim, Y.R.; Lazarte, J.M.S.; Jang, H.B.; Thompson, K.D.; et al. Membrane Vesicles from Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus* Transfer Antibiotic-Resistance to

- Antibiotic-Susceptible *Escherichia coli*. *J. Appl. Microbiol.* 2022, 132, 2746–2759. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Terefinko, D.; Caban, M.; Motyka-Pomagruk, A.; Babinska, W.; Pohl, P.; Jamroz, P.; Cyganowski, P.; Sledz, W.; Lojkowska, E.; Stepnowski, P.; et al. Removal of Clinically Significant Antibiotics from Aqueous Solutions by Applying Unique High-Throughput Continuous-Flow Plasma Pencil and Plasma Brush Systems. *Chem. Eng. J.* 2023, 452, 139415. [Google Scholar] [CrossRef]
 9. Zhou, Y.; Zhong, Z.; Hu, S.; Wang, J.; Deng, Y.; Li, X.; Chen, X.; Li, X.; Tang, Y.; Li, X.; et al. A Survey of *Helicobacter pylori* Antibiotic-Resistant Genotypes and Strain Lineages by Whole-Genome Sequencing in China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022, 66, e02188-21. [Google Scholar] [CrossRef]
 10. Alam, M.M.; Islam, N.; Hossain Hawlader, M.D.; Ahmed, S.; Wahab, A.; Islam, M.; Uddin, K.R.; Hossain, A. Prevalence of Multidrug Resistance Bacterial Isolates from Infected Wound Patients in Dhaka, Bangladesh: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Surg. Open* 2021, 28, 56–62. [Google Scholar] [CrossRef]
 11. Nocera, F.P.; Ambrosio, M.; Fiorito, F.; Cortese, L.; De Martino, L. On Gram-Positive- and Gram-Negative-Bacteria-Associated Canine and Feline Skin Infections: A 4-Year Retrospective Study of the University Veterinary Microbiology Diagnostic Laboratory of Naples, Italy. *Animals* 2021, 11, 1603. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 12. Wang, H.; Wang, H.; Yu, X.; Zhou, H.; Li, B.; Chen, G.; Ye, Z.; Wang, Y.; Cui, X.; Zheng, Y.; et al. Impact of Antimicrobial Stewardship Managed by Clinical Pharmacists on Antibiotic Use and Drug Resistance in a Chinese Hospital, 2010–2016: A Retrospective Observational Study. *BMJ Open* 2019, 9, e026072. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 13. Pulingam, T.; Parumasivam, T.; Gazzali, A.M.; Sulaiman, A.M.; Chee, J.Y.; Lakshmanan, M.; Chin, C.F.; Sudesh, K. Antimicrobial Resistance: Prevalence, Economic Burden, Mechanisms of Resistance and Strategies to Overcome. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2021, 170, 106103. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

14. Shrestha, P.; Cooper, B.S.; Coast, J.; Oppong, R.; Do Thi Thuy, N.; Phodha, T.; Celhay, O.; Guerin, P.J.; Wertheim, H.; Lubell, Y. Enumerating the Economic Cost of Antimicrobial Resistance per Antibiotic Consumed to Inform the Evaluation of Interventions Affecting Their Use. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2018, 7, 98. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Li, T.; Wang, Z.; Guo, J.; de la Fuente-Nunez, C.; Wang, J.; Han, B.; Tao, H.; Liu, J.; Wang, X. Bacterial Resistance to Antibacterial Agents: Mechanisms, Control Strategies, and Implications for Global Health. *Sci. Total Environ.* 2022, 860, 160461. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Hosny, S.; Elshobary, M.E.; El-Sheekh, M.M. Unleashing the Power of Microalgae: A Pioneering Path to Sustainability and Achieving the Sustainable Development Goals. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2025, 1–31. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Theuretzbacher, U.; Bush, K.; Harbarth, S.; Paul, M.; Rex, J.H.; Tacconelli, E.; Thwaites, G.E. Critical Analysis of Antibacterial Agents in Clinical Development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020, 18, 286–298. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Outtersson, K. Estimating the Appropriate Size of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines: Study Examines Global Antibacterial Pull Incentives. *Health Aff.* 2021, 40, 1758–1765. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Årdal, C.; Balasegaram, M.; Laxminarayan, R.; McAdams, D.; Outtersson, K.; Rex, J.H.; Sumpradit, N. Antibiotic Development—Economic, Regulatory and Societal Challenges. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020, 18, 267–274. [Google Scholar] [CrossRef]
20. Blind, K. The Overall Impact of Economic, Social and Institutional Regulation on Innovation: An Update. In *Handbook of Innovation and Regulation*; Edward Elgar Publishing: Northampton, MA, USA, 2023; pp. 230–262. [Google Scholar]
21. Pierce, J.D.; Shen, Q.; Cintron, S.A.; Hiebert, J.B. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022, 71, 164–174. [Google Scholar] [CrossRef]

22. Smith, W.P.; Wucher, B.R.; Nadell, C.D.; Foster, K.R. Bacterial Defences: Mechanisms, Evolution and Antimicrobial Resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023, *21*, 519–534. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Sakagianni, A.; Koufopoulou, C.; Koufopoulos, P.; Kalantzi, S.; Theodorakis, N.; Nikolaou, M.; Paxinou, E.; Kalles, D.; Verykios, V.S.; Myriantsefs, P. Data-Driven Approaches in Antimicrobial Resistance: Machine Learning Solutions. *Antibiotics* 2024, *13*, 1052. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. Abushaheen, M.A.; Muzahed; Fatani, A.J.; Alosaimi, M.; Mansy, W.; George, M.; Acharya, S.; Rathod, S.; Divakar, D.D.; Jhugroo, C.; et al. Antimicrobial Resistance, Mechanisms and Its Clinical Significance. *Disease-a-Month* 2020, *66*, 100971. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Tavares-Carreón, F.; De Anda-Mora, K.; Rojas-Barrera, I.C.; Andrade, A. *Serratia marcescens* Antibiotic Resistance Mechanisms of an Opportunistic Pathogen: A Literature Review. *PeerJ* 2023, *11*, e14399. [Google Scholar] [CrossRef]
26. Lade, H.; Kim, J.-S. Molecular Determinants of β -Lactam Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): An Updated Review. *Antibiotics* 2023, *12*, 1362. [Google Scholar] [CrossRef]
27. Pérez-Varela, M.; Tierney, A.R.; Dawson, E.; Hutcheson, A.R.; Tipton, K.A.; Anderson, S.E.; Haldopoulos, M.E.; Song, S.; Tomlinson, B.R.; Shaw, L.N. Stochastic Activation of a Family of TetR Type Transcriptional Regulators Controls Phenotypic Heterogeneity in *Acinetobacter baumannii*. *PNAS Nexus* 2022, *1*, pgac231. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Esau, V.C.-Z. Structure-Activity Relationship Between *Klebsiella pneumoniae* β -Lactamase CTX-M-15 and Selected β -Lactam Antibiotics: Evaluating the Binding Site Promiscuity. Master's Thesis, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, 2023. [Google Scholar]
29. Miller, W.R.; Murray, B.E.; Rice, L.B.; Arias, C.A. Vancomycin-Resistant Enterococci: Therapeutic Challenges in the 21st Century. *Infect. Dis. Clin.* 2016, *30*, 415–439. [Google Scholar]

30. Lewis, K. New Approaches to Antimicrobial Discovery. *Biochem. Pharmacol.* 2017, *134*, 87–98. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Singh, R.K.; Prasad, A.; Maurya, J.; Prasad, M. Regulation of Small RNA-Mediated High Temperature Stress Responses in Crop Plants. *Plant Cell Rep.* 2022, *41*, 765–773. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Rodríguez-Núñez, K.; Cortés-Monroy, A.; Serey, M.; Ensari, Y.; Davari, M.D.; Bernal, C.; Martinez, R. Modulating Substrate Specificity of *Rhizobium* Sp. Histamine Dehydrogenase Through Protein Engineering for Food Quality Applications. *Molecules* 2023, *28*, 3748. [Google Scholar] [CrossRef]
33. Kakoullis, L.; Papachristodoulou, E.; Chra, P.; Panos, G. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics* 2021, *10*, 415. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. De Gaetano, G.V.; Lentini, G.; Famà, A.; Coppolino, F.; Beninati, C. Antimicrobial Resistance: Two-Component Regulatory Systems and Multidrug Efflux Pumps. *Antibiotics* 2023, *12*, 965. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Scoffone, V.C.; Trespidi, G.; Barbieri, G.; Arshad, A.; Israyilova, A.; Buroni, S. The Evolution of Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter baumannii* and New Strategies to Fight It. *Antibiotics* 2025, *14*, 85. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
36. Zakaria, N.F.S.; Yahya, M.F.Z.R.; Jamil, N.M. Multiple Bacterial Strategies to Survive Antibiotic Pressure: A Review. *Preprints* 2023. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Belay, W.Y.; Getachew, M.; Tegegne, B.A.; Teffera, Z.H.; Dagne, A.; Zeleke, T.K.; Abebe, R.B.; Gedif, A.A.; Fenta, A.; Yirdaw, G.; et al. Mechanism of Antibacterial Resistance, Strategies and Next-Generation Antimicrobials to Contain Antimicrobial Resistance: A Review. *Front. Pharmacol.* 2024, *15*, 1444781. [Google Scholar] [CrossRef]

38. Henderson, R.K.; Fendler, K.; Poolman, B. Coupling Efficiency of Secondary Active Transporters. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2019, 58, 62–71. [Google Scholar] [CrossRef]
39. Li, D.; Ge, Y.; Wang, N.; Shi, Y.; Guo, G.; Zou, Q.; Liu, Q. Identification and Characterization of a Novel Major Facilitator Superfamily Efflux Pump, SA09310, Mediating Tetracycline Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023, 67, e01696-22. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Nag, A.; Mehra, S. A Major Facilitator Superfamily (MFS) Efflux Pump, SCO4121, from *Streptomyces coelicolor* with Roles in Multidrug Resistance and Oxidative Stress Tolerance and Its Regulation by a MarR Regulator. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021, 87, e02238-20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
41. Vrancianu, C.O.; Gheorghe, I.; Czobor, I.B.; Chifiriuc, M.C. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms* 2020, 8, 935. [Google Scholar] [CrossRef]
42. Pérez-Varela, M.; Corral, J.; Aranda, J.; Barbé, J. Roles of Efflux Pumps from Different Superfamilies in the Surface-Associated Motility and Virulence of *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019, 63, e02190-18. [Google Scholar] [CrossRef]
43. Thomas, N.E. *The Proton/Drug Coupling Mechanism of EmrE*; The University of Wisconsin-Madison: Madison, WI, USA, 2021; ISBN 979-8-5442-4690-9. [Google Scholar]
44. Teng, D.; Voth, G.A. Ligand Binding by the Small Multidrug-Resistant Transporter EmrE. *Biophys. J.* 2023, 122, 400a. [Google Scholar] [CrossRef]
45. Guérin, F.; Galimand, M.; Tuambilangana, F.; Courvalin, P.; Cattoir, V. Overexpression of the Novel MATE Fluoroquinolone Efflux Pump FepA in *Listeria monocytogenes* Is Driven by Inactivation of Its Local Repressor FepR. *PLoS ONE* 2014, 9, e106340. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Miyauchi, H.; Moriyama, S.; Kusakizako, T.; Kumazaki, K.; Nakane, T.; Yamashita, K.; Hirata, K.; Dohmae, N.; Nishizawa, T.; Ito, K.; et al. Structural

- Basis for Xenobiotic Extrusion by Eukaryotic MATE Transporter. *Nat. Commun.* 2017, 8, 1633. [Google Scholar] [CrossRef]
47. Kim, J.; Cater, R.J.; Choy, B.C.; Mancina, F. Structural Insights into Transporter-Mediated Drug Resistance in Infectious Diseases. *J. Mol. Biol.* 2021, 433, 167005. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Stephen, J.; Lekshmi, M.; Ammini, P.; Kumar, S.H.; Varela, M.F. Membrane Efflux Pumps of Pathogenic *Vibrio* Species: Role in Antimicrobial Resistance and Virulence. *Microorganisms* 2022, 10, 382. [Google Scholar] [CrossRef]
49. Hassan, K.A.; Liu, Q.; Elbourne, L.D.H.; Ahmad, I.; Sharples, D.; Naidu, V.; Chan, C.L.; Li, L.; Harborne, S.P.D.; Pokhrel, A.; et al. Pacing across the Membrane: The Novel PACE Family of Efflux Pumps Is Widespread in Gram-Negative Pathogens. *Res. Microbiol.* 2018, 169, 450–454. [Google Scholar] [CrossRef]
50. Javed, W. Study of the Conformational States of a Bacterial Multidrug ABC Transporter BmrA. Ph.D. Thesis, Université Grenoble Alpes, Saint-Martin-d'Hères, France, 2020. [Google Scholar]
51. Migliaccio, A.; Esposito, E.P.; Bagattini, M.; Berisio, R.; Triassi, M.; De Gregorio, E.; Zarrilli, R. Inhibition of AdeB, AceI, and AmvA Efflux Pumps Restores Chlorhexidine and Benzalkonium Susceptibility in *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606. *Front. Microbiol.* 2022, 12, 790263. [Google Scholar] [CrossRef]
52. Garneau-Tsodikova, S.; Labby, K.J. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives. *Medchemcomm* 2016, 7, 11–27. [Google Scholar] [CrossRef]
53. Nikaido, H. RND Transporters in the Living World. *Res. Microbiol.* 2018, 169, 363–371. [Google Scholar] [CrossRef]
54. Yamasaki, S.; Zwama, M.; Yoneda, T.; Hayashi-Nishino, M.; Nishino, K. Drug Resistance and Physiological Roles of RND Multidrug Efflux Pumps in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: This

- Article Is Part of the Antimicrobial Efflux Collection. *Microbiology* 2023, 169, 001322. [Google Scholar] [CrossRef]
55. Lyu, M.; Ayala, J.C.; Chirakos, I.; Su, C.-C.; Shafer, W.M.; Yu, E.W. Structural Basis of Peptide-Based Antimicrobial Inhibition of a Resistance-Nodulation-Cell Division Multidrug Efflux Pump. *Microbiol. Spectr.* 2022, 10, e02990-22. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 56. Ghai, I. Electrophysiological Insights into Antibiotic Translocation and Resistance: The Impact of Outer Membrane Proteins. *Membranes* 2024, 14, 161. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 57. Ghai, I. A Barrier to Entry: Examining the Bacterial Outer Membrane and Antibiotic Resistance. *Appl. Sci.* 2023, 13, 4238. [Google Scholar] [CrossRef]
 58. Elshobary, M.E.; Ebaid, R.; Alquraishi, M.; Ende, S.S. Synergistic Microalgal Cocultivation: Boosting Flocculation, Biomass Production, and Fatty Acids Profile of *Nannochloropsis oculata* and *Phaeodactylum tricornutum*. *Biomass Bioenergy* 2025, 193, 107595. [Google Scholar] [CrossRef]
 59. Ahsan, A.; Thomas, N.; Barnes, T.J.; Subramaniam, S.; Loh, T.C.; Joyce, P.; Prestidge, C.A. Lipid Nanocarriers-Enabled Delivery of Antibiotics and Antimicrobial Adjuvants to Overcome Bacterial Biofilms. *Pharmaceutics* 2024, 16, 396. [Google Scholar] [CrossRef]
 60. Parvin, N.; Joo, S.W.; Mandal, T.K. Nanomaterial-Based Strategies to Combat Antibiotic Resistance: Mechanisms and Applications. *Antibiotics* 2025, 14, 207. [Google Scholar] [CrossRef]
 61. Chaudhari, R.; Singh, K.; Kodgire, P. Biochemical and Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Salmonella* spp. *Res. Microbiol.* 2022, 174, 103985. [Google Scholar] [CrossRef]
 62. Mahdally, N.H.; George, R.F.; Kashef, M.T.; Al-Ghobashy, M.; Murad, F.E.; Attia, A.S. Staquorsin: A Novel *Staphylococcus aureus* Agr-Mediated Quorum Sensing Inhibitor Impairing Virulence In Vivo Without Notable Resistance Development. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 700494. [Google Scholar] [CrossRef]

63. Gbian, D.L.; Omri, A. The Impact of an Efflux Pump Inhibitor on the Activity of Free and Liposomal Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmaceutics* 2021, *13*, 577. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Lopez-Fernandez, M.; Westmeijer, G.; Turner, S.; Broman, E.; Ståhle, M.; Bertilsson, S.; Dopson, M. *Thiobacillus* as a Key Player for Biofilm Formation in Oligotrophic Groundwaters of the Fennoscandian Shield. *npj Biofilms Microbiomes* 2023, *9*, 41. [Google Scholar] [CrossRef]
65. Li, Y.; Li, X.; Hao, Y.; Liu, Y.; Dong, Z.; Li, K. Biological and Physiochemical Methods of Biofilm Adhesion Resistance Control of Medical-Context Surface. *Int. J. Biol. Sci.* 2021, *17*, 1769–1781. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
66. Xu, Y.; Zeng, C.; Wen, H.; Shi, Q.; Zhao, X.; Meng, Q.; Li, X.; Xiao, J. Discovery of AI-2 Quorum Sensing Inhibitors Targeting the LsrK/HPr Protein–Protein Interaction Site by Molecular Dynamics Simulation, Virtual Screening, and Bioassay Evaluation. *Pharmaceutics* 2023, *16*, 737. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
67. Fatima, M.; Amin, A.; Alharbi, M.; Ishtiaq, S.; Sajjad, W.; Ahmad, F.; Ahmad, S.; Hanif, F.; Faheem, M.; Khalil, A.A.K. Quorum Quenchers from *Reynoutria japonica* in the Battle against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Molecules* 2023, *28*, 2635. [Google Scholar] [CrossRef]
68. Shi, Q.; Wen, H.; Xu, Y.; Zhao, X.; Zhang, J.; Li, Y.; Meng, Q.; Yu, F.; Xiao, J.; Li, X. Virtual Screening–Based Discovery of AI-2 Quorum Sensing Inhibitors That Interact with an Allosteric Hydrophobic Site of LsrK and Their Functional Evaluation. *Front. Chem.* 2023, *11*, 1185224. [Google Scholar] [CrossRef]
69. Zhao, X.; Yu, Z.; Ding, T. Quorum-Sensing Regulation of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Microorganisms* 2020, *8*, 425. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Yin, L.; Zhang, P.-P.; Wang, W.; Tang, S.; Deng, S.-M.; Jia, A.-Q. 3-Phenylpropan-1-Amine Enhanced Susceptibility of *Serratia Marcescens* to Ofloxacin by Occluding Quorum Sensing. *Microbiol. Spectr.* 2022, *10*, e01829-22. [Google Scholar] [CrossRef]

71. Křížková, B.; Hoang, L.; Brdová, D.; Klementová, K.; Szemerédi, N.; Loučková, A.; Kronusová, O.; Spengler, G.; Kaštánek, P.; Hajšlová, J.; et al. Modulation of the Bacterial Virulence and Resistance by Well-Known European Medicinal Herbs. *J. Ethnopharmacol.* 2023, *312*, 116484. [Google Scholar] [CrossRef]
72. Patel, K.; Panchal, R.; Sakariya, B.; Gevariya, M.; Raiyani, R.; Soni, R.; Goswami, D. Combatting Antibiotic Resistance by Exploring the Promise of Quorum Quenching in Targeting Bacterial Virulence. *Microbe* 2025, *6*, 100224. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Qin, X.; Vila-Sanjurjo, C.; Singh, R.; Philipp, B.; Goycoolea, F.M. Screening of Bacterial Quorum Sensing Inhibitors in a *Vibrio Fischeri* LuxR-Based Synthetic Fluorescent *E. Coli* Biosensor. *Pharmaceuticals* 2020, *13*, 263. [Google Scholar] [CrossRef]
74. Mirpour, M.; Zahmatkesh, H. Ketoprofen Attenuates Las/Rhl Quorum-Sensing (QS) Systems of *Pseudomonas aeruginosa*: Molecular and Docking Studies. *Mol. Biol. Rep.* 2024, *51*, 133. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Saeed, A.; Ali, H.; Yasmin, A.; Baig, M.; Ullah, A.; Kazmi, A.; Ahmed, M.A.; Albadrani, G.M.; El-Demerdash, F.M.; Bibi, M.; et al. Unveiling the Antibiotic Susceptibility and Antimicrobial Potential of Bacteria from Human Breast Milk of Pakistani Women: An Exploratory Study. *BioMed Res. Int.* 2023, *2023*, 6399699. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
76. Lin, Y.-C.; Chen, E.H.-L.; Chen, R.P.-Y.; Dunny, G.M.; Hu, W.-S.; Lee, K.-T. Probiotic *Bacillus* Affects *Enterococcus faecalis* Antibiotic Resistance Transfer by Interfering with Pheromone Signaling Cascades. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021, *87*, e00442-21. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
77. Khalil, T.; Okla, M.K.; Al-Qahtani, W.H.; Ali, F.; Zahra, M.; Shakeela, Q.; Ahmed, S.; Akhtar, N.; AbdElgawad, H.; Asif, R.; et al. Tracing Probiotic Producing Bacterial Species from Gut of Buffalo (*Bubalus bubalis*), South-East-Asia. *Braz. J. Biol.* 2024, *84*, e259094. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
78. Wang, S.; Zhang, M.; Yu, L.; Tian, F.; Lu, W.; Wang, G.; Chen, W.; Wang, J.; Zhai, Q. Evaluation of the Potential Protective Effects of Lactobacillus Strains

- Against *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2022, 2022, 6432750. [Google Scholar] [CrossRef]
79. Chung The, H.; Nguyen Ngoc Minh, C.; Tran Thi Hong, C.; Nguyen Thi Nguyen, T.; Pike, L.J.; Zellmer, C.; Pham Duc, T.; Tran, T.-A.; Ha Thanh, T.; Van, M.P.; et al. Exploring the Genomic Diversity and Antimicrobial Susceptibility of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* in a Vietnamese Population. *Microbiol. Spectr.* 2021, 9, e00526-21. [Google Scholar] [CrossRef]
80. Wu, Y.; Wang, Y.; Hu, A.; Shu, X.; Huang, W.; Liu, J.; Wang, B.; Zhang, R.; Yue, M.; Yang, C. *Lactobacillus plantarum*-Derived Postbiotics Prevent Salmonella-Induced Neurological Dysfunctions by Modulating Gut–Brain Axis in Mice. *Front. Nutr.* 2022, 9, 946096. [Google Scholar] [CrossRef]
81. Badr, H.; Nabil, N.M.; Tawakol, M.M. Effects of the Prebiotic Lactoferrin on Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Infections in Broiler Chickens. *Vet. World* 2021, 14, 2197–2205. [Google Scholar] [CrossRef]
82. Kaczmarczyk, M.; Szulińska, M.; Łoniewski, I.; Kręgielska-Narożna, M.; Skonieczna-Żydecka, K.; Kosciółek, T.; Bezshapkin, V.; Bogdański, P. Treatment with Multi-Species Probiotics Changes the Functions, Not the Composition of Gut Microbiota in Postmenopausal Women with Obesity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 815798. [Google Scholar] [CrossRef]
83. Kumar, S.; Kumar, B.; Chouraddi, R.; Bhatia, M.; Rashmi, H.M.; Vishnu Behare, P.; Tyagi, N. In Vitro Screening for Potential Probiotic Properties of *Ligilactobacillus salivarius* Isolated from Cattle Calves. *Curr. Res. Biotechnol.* 2022, 4, 275–289. [Google Scholar] [CrossRef]
84. Pilakkavil Chirakkara, S.; Abraham, A. Bacillus Strains from the Ovaries of Swiss Albino Mice (*Mus musculus*): Deciphering of Probiotic Potential through an in Vitro Approach. *Biomedicine* 2022, 42, 1200–1208. [Google Scholar] [CrossRef]
85. Rodríguez-Sorrento, A.; Castillejos, L.; López-Colom, P.; Cifuentes-Orjuela, G.; Rodríguez-Palmero, M.; Moreno-Muñoz, J.A.; Martín-Orúe, S.M. Effects

- of *Bifidobacterium longum* Subsp. *Infantis* CECT 7210 and *Lactobacillus rhamnosus* HN001, Combined or Not with Oligofructose-Enriched Inulin, on Weaned Pigs Orally Challenged with *Salmonella typhimurium*. *Front. Microbiol.* 2020, *11*, 2012. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; Prescott, S.L.; Reimer, R.A.; Salminen, S.J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K.S.; Cani, P.D. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, *14*, 491–502. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
87. Lockyer, S.; Stanner, S. Prebiotics—An Added Benefit of Some Fibre Types. *Nutr. Bull.* 2019, *44*, 74–91. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Huang, F.-C.; Huang, S.-C. The Combined Beneficial Effects of Postbiotic Butyrate on Active Vitamin D3-Orchestrated Innate Immunity to *Salmonella Colitis*. *Biomedicines* 2021, *9*, 1296. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Salemi, R.; Vivarelli, S.; Ricci, D.; Scillato, M.; Santagati, M.; Gattuso, G.; Falzone, L.; Libra, M. *Lactobacillus rhamnosus* GG Cell-Free Supernatant as a Novel Anti-Cancer Adjuvant. *J. Transl. Med.* 2023, *21*, 195. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Huang, F.-C.; Lu, Y.-T.; Liao, Y.-H. Beneficial Effect of Probiotics on *Pseudomonas aeruginosa*-Infected Intestinal Epithelial Cells through Inflammatory IL-8 and Antimicrobial Peptide Human Beta-Defensin-2 Modulation. *Innate Immun.* 2020, *26*, 592–600. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Gu, M.; Nguyen, H.T.; Cho, J.; Suh, J.; Cheng, J. Characterization of *Leuconostoc mesenteroides* MJM60376 as an Oral Probiotic and Its Antibiofilm Activity. *Mol. Oral Microbiol.* 2023, *38*, 145–157. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Zhang, Q.; Zhao, W.; Zhao, Y.; Duan, S.; Liu, W.-H.; Zhang, C.; Sun, S.; Wang, T.; Wang, X.; Hung, W.-L.; et al. *In Vitro* Study of *Bifidobacterium lactis* BL-99 with Fructooligosaccharide Synbiotics Effected on the Intestinal Microbiota. *Front. Nutr.* 2022, *9*, 890316. [Google Scholar] [CrossRef]

93. Geng, S.; Zhang, T.; Gao, J.; Li, X.; Chitrakar, B.; Mao, K.; Sang, Y. In Vitro Screening of Synbiotics Composed of *Lactobacillus Paracasei* VL8 and Various Prebiotics and Mechanism to Inhibits the Growth of *Salmonella typhimurium*. *LWT* 2023, *180*, 114666. [Google Scholar] [CrossRef]
94. Piatek, J.; Krauss, H.; Ciechelska-Rybarczyk, A.; Bernatek, M.; Wojtyla-Buciora, P.; Sommermeyer, H. In-Vitro Growth Inhibition of Bacterial Pathogens by Probiotics and a Synbiotic: Product Composition Matters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, *17*, 3332. [Google Scholar] [CrossRef]
95. Kaźmierczak-Siedlecka, K.; Daca, A.; Fic, M.; Van De Wetering, T.; Folwarski, M.; Makarewicz, W. Therapeutic Methods of Gut Microbiota Modification in Colorectal Cancer Management—Fecal Microbiota Transplantation, Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics. *Gut Microbes* 2020, *11*, 1518–1530. [Google Scholar] [CrossRef]
96. Sommermeyer, H.; Pituch, H.M.; Wultanska, D.; Wojtyla-Buciora, P.; Piatek, J.; Bernatek, M. Inhibition of Quinolone- and Multi-Drug-Resistant *Clostridioides Difficile* Strains by Multi Strain Synbiotics—An Option for Diarrhea Management in Nursing Facilities. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, *18*, 5871. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Gugjoo, M.B.; Sakeena, Q.; Wani, M.Y.; Abdel-Baset Ismail, A.; Ahmad, S.M.; Shah, R.A. Mesenchymal Stem Cells: A Promising Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. *Microb. Pathog.* 2023, *182*, 106234. [Google Scholar] [CrossRef]
98. Silva-Carvalho, A.É.; Cardoso, M.H.; Alencar-Silva, T.; Bogéa, G.M.R.; Carvalho, J.L.; Franco, O.L.; Saldanha-Araujo, F. Dissecting the Relationship between Antimicrobial Peptides and Mesenchymal Stem Cells. *Pharmacol. Ther.* 2022, *233*, 108021. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Gupta, N.; Mohan, C.D.; Shanmugam, M.K.; Jung, Y.Y.; Chinnathambi, A.; Alharbi, S.A.; Ashrafizadeh, M.; Mahale, M.; Bender, A.; Kumar, A.P.; et al. CXCR4 Expression Is Elevated in TNBC Patient Derived Samples and Z-Guggulsterone Abrogates Tumor Progression by Targeting CXCL12/CXCR4

- Signaling Axis in Preclinical Breast Cancer Model. *Environ. Res.* 2023, 232, 116335. [Google Scholar] [CrossRef]
100. Chinipardaz, Z.; Zhong, J.M.; Yang, S. Regulation of LL-37 in Bone and Periodontium Regeneration. *Life* 2022, 12, 1533. [Google Scholar] [CrossRef]
101. McCulloch, T.R.; Wells, T.J.; Souza-Fonseca-Guimaraes, F. Towards Efficient Immunotherapy for Bacterial Infection. *Trends Microbiol.* 2022, 30, 158–169. [Google Scholar] [CrossRef]
102. Ye, Z.; Li, G.; Lei, J. Influencing Immunity: Role of Extracellular Vesicles in Tumor Immune Checkpoint Dynamics. *Exp. Mol. Med.* 2024, 56, 2365–2381. [Google Scholar] [CrossRef]
103. Pang, X.; Liu, X.; Cheng, Y.; Zhang, C.; Ren, E.; Liu, C.; Zhang, Y.; Zhu, J.; Chen, X.; Liu, G. Sono-immunotherapeutic Nanocapturer to Combat Multidrug-resistant Bacterial Infections. *Adv. Mater.* 2019, 31, 1902530. [Google Scholar] [CrossRef]
104. Wang, H.; Wang, D.; Huangfu, H.; Lv, H.; Qin, Q.; Ren, S.; Zhang, Y.; Wang, L.; Zhou, Y. Branched AuAg Nanoparticles Coated by Metal–Phenolic Networks for Treating Bacteria-Induced Periodontitis via Photothermal Antibacterial and Immunotherapy. *Mater. Des.* 2022, 224, 111401. [Google Scholar] [CrossRef]
105. Mitton, D.; Ackroyd, R. A Brief Overview of Photodynamic Therapy in Europe. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2008, 5, 103–111. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
106. Shih, Y.-H.; Yu, C.-C.; Chang, K.-C.; Tseng, Y.-H.; Li, P.-J.; Hsia, S.-M.; Chiu, K.-C.; Shieh, T.-M. Synergistic Effect of Combination of a Temoporfin-Based Photodynamic Therapy with Potassium Iodide or Antibacterial Agents on Oral Disease Pathogens In Vitro. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 488. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Liu, X.; Liu, S.; Mai, B.; Su, X.; Guo, X.; Chang, Y.; Dong, W.; Wang, W.; Feng, X. Synergistic Gentamicin-Photodynamic Therapy against Resistant Bacteria in Burn Wound Infections. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2022, 39, 103034. [Google Scholar] [CrossRef]

108. Liu, S.; Mai, B.; Jia, M.; Lin, D.; Zhang, J.; Liu, Q.; Wang, P. Synergistic Antimicrobial Effects of Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy and Gentamicin on *Staphylococcus aureus* and Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020, *30*, 101703. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Yang, Y.; Chien, H.; Chang, P.; Chen, Y.; Jay, M.; Tsai, T.; Chen, C. Photodynamic Inactivation of Chlorin E6-loaded CTAB-liposomes against *Candida albicans*. *Lasers Surg. Med.* 2013, *45*, 175–185. [Google Scholar] [CrossRef]
110. Wainwright, M.; Maisch, T.; Nonell, S.; Plaetzer, K.; Almeida, A.; Tegos, G.P.; Hamblin, M.R. Photoantimicrobials—Are We Afraid of the Light? *Lancet Infect. Dis.* 2017, *17*, e49–e55. [Google Scholar] [CrossRef]
111. Sperandio, F.F.; Huang, Y.-Y.; Hamblin, M.R. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Kill Gram-Negative Bacteria. *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.* 2013, *8*, 108–120. [Google Scholar] [CrossRef]
112. Li, X.; Guo, H.; Tian, Q.; Zheng, G.; Hu, Y.; Fu, Y.; Tan, H. Effects of 5-Aminolevulinic Acid–Mediated Photodynamic Therapy on Antibiotic-Resistant Staphylococcal Biofilm: An in Vitro Study. *J. Surg. Res.* 2013, *184*, 1013–1021. [Google Scholar] [CrossRef]
113. de Moraes, M.; Vasconcelos, R.C.; Longo, J.P.F.; Muehlmann, L.A.; de Azevedo, R.B.; de Araújo Júnior, R.F.; Araujo, A.A.; de Lisboa Lopes Costa, A. Photodynamic Therapy Using Chloro-Aluminum Phthalocyanine Decreases Inflammatory Response in an Experimental Rat. Periodontal Disease Model. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2017, *167*, 208–215. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Kamruzzaman, M.; Iredell, J.R. CRISPR-Cas System in Antibiotic Resistance Plasmids in *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Microbiol.* 2020, *10*, 2934. [Google Scholar] [CrossRef]
115. Tao, S.; Chen, H.; Li, N.; Fang, Y.; Xu, Y.; Liang, W. Association of CRISPR-Cas System with the Antibiotic Resistance and Virulence Genes in Nosocomial Isolates

- of *Enterococcus*. *Infect. Drug Resist.* 2022, 15, 6939–6949. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
116. Greene, A.C. CRISPR-Based Antibacterials: Transforming Bacterial Defense into Offense. *Trends Biotechnol.* 2018, 36, 127–130. [Google Scholar] [CrossRef]
117. Wu, Y.; Battalapalli, D.; Hakeem, M.J.; Selamneni, V.; Zhang, P.; Draz, M.S.; Ruan, Z. Engineered CRISPR-Cas Systems for the Detection and Control of Antibiotic-Resistant Infections. *J. Nanobiotechnol.* 2021, 19, 401. [Google Scholar] [CrossRef]
118. Pursey, E.; Dimitriu, T.; Paganelli, F.L.; Westra, E.R.; Van Houte, S. CRISPR-Cas Is Associated with Fewer Antibiotic Resistance Genes in Bacterial Pathogens. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2022, 377, 20200464. [Google Scholar] [CrossRef]
119. Wang, Y.; Yang, J.; Sun, X.; Li, M.; Zhang, P.; Zhu, Z.; Jiao, H.; Guo, T.; Li, G. CRISPR-Cas in *Acinetobacter baumannii* Contributes to Antibiotic Susceptibility by Targeting Endogenous *AbaI*. *Microbiol. Spectr.* 2022, 10, e00829-22. [Google Scholar] [CrossRef]
120. Gholizadeh, P.; Aghazadeh, M.; Ghotaslou, R.; Rezaee, M.A.; Pirzadeh, T.; Cui, L.; Watanabe, S.; Feizi, H.; Kadkhoda, H.; Kafil, H.S. Role of CRISPR-Cas System on Antibiotic Resistance Patterns of *Enterococcus faecalis*. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021, 20, 49. [Google Scholar] [CrossRef]
121. Murugesan, A.C.; Varughese, H.S. Analysis of CRISPR–Cas System and Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus Coagulans* Isolates. *Lett. Appl. Microbiol.* 2022, 75, 126–134. [Google Scholar] [CrossRef]
122. Alduhaidhawi, A.H.M.; AlHuchaimi, S.N.; Al-Mayah, T.A.; Al-Ouqaili, M.T.; Alkafaas, S.S.; Muthupandian, S.; Saki, M. Prevalence of CRISPR-Cas Systems and Their Possible Association with Antibiotic Resistance in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Collected from Hospital Wastewater. *Infect. Drug Resist.* 2022, 15, 1143–1154. [Google Scholar] [CrossRef]
123. Sahu, R.; Singh, A.K.; Kumar, A.; Singh, K.; Kumar, P. Bacteriophages Concept and Applications: A Review on Phage Therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2023, 24, 1245–1264. [Google Scholar]

124. Ling, H.; Lou, X.; Luo, Q.; He, Z.; Sun, M.; Sun, J. Recent Advances in Bacteriophage-Based Therapeutics: Insight into the Post-Antibiotic Era. *Acta Pharm. Sin. B* 2022, *12*, 4348–4364. [Google Scholar] [CrossRef]
125. Dufour, N.; Delattre, R.; Ricard, J.-D.; Debarbieux, L. The Lysis of Pathogenic *Escherichia coli* by Bacteriophages Releases Less Endotoxin than by β -Lactams. *Clin. Infect. Dis.* 2017, *64*, 1582–1588. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
126. Oechslin, F.; Piccardi, P.; Mancini, S.; Gabard, J.; Moreillon, P.; Entenza, J.M.; Resch, G.; Que, Y.-A. Synergistic Interaction between Phage Therapy and Antibiotics Clears *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Endocarditis and Reduces Virulence. *J. Infect. Dis.* 2017, *215*, 703–712. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
127. Leung, C.Y.J.; Weitz, J.S. Modeling the Synergistic Elimination of Bacteria by Phage and the Innate Immune System. *J. Theor. Biol.* 2017, *429*, 241–252. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Durbas, I.; Machnik, G. Phage Therapy: An Old Concept with New Perspectives. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2022, *12*, 027–038. [Google Scholar] [CrossRef]
129. Enault, F.; Briet, A.; Bouteille, L.; Roux, S.; Sullivan, M.B.; Petit, M.-A. Phages Rarely Encode Antibiotic Resistance Genes: A Cautionary Tale for Virome Analyses. *ISME J.* 2017, *11*, 237–247. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Suhas, R. Structure, Function and Mechanistic Aspects of Scorpion Venom Peptides—A Boon for the Development of Novel Therapeutics. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 2022, *6*, 100068. [Google Scholar] [CrossRef]
131. Yacoub, T.; Rima, M.; Karam, M.; Sabatier, J.-M.; Fajloun, Z. Antimicrobials from Venomous Animals: An Overview. *Molecules* 2020, *25*, 2402. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Ageitos, L.; Torres, M.D.T.; De La Fuente-Nunez, C. Biologically Active Peptides from Venoms: Applications in Antibiotic Resistance, Cancer, and Beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, *23*, 15437. [Google Scholar] [CrossRef]

133. Li, Z.; Hu, P.; Wu, W.; Wang, Y. Peptides with Therapeutic Potential in the Venom of the Scorpion *Buthus martensii* Karsch. *Peptides* 2019, *115*, 43–50. [Google Scholar] [CrossRef]
134. Zerouti, K.; Khemili, D.; Laraba-Djebari, F.; Hammoudi-Triki, D. Nontoxic Fraction of Scorpion Venom Reduces Bacterial Growth and Inflammatory Response in a Mouse Model of Infection. *Toxin Rev.* 2019, *40*, 1–15. [Google Scholar] [CrossRef]
135. Ahmadi, S.; Knerr, J.M.; Argemi, L.; Bordon, K.C.F.; Pucca, M.B.; Cerni, F.A.; Arantes, E.C.; Çalışkan, F.; Laustsen, A.H. Scorpion Venom: Detriments and Benefits. *Biomedicines* 2020, *8*, 118. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
136. Cesa-Luna, C.; Muñoz-Rojas, J.; Saab-Rincon, G.; Baez, A.; Morales-García, Y.E.; Juárez-González, V.R.; Quintero-Hernández, V. Structural Characterization of Scorpion Peptides and Their Bactericidal Activity against Clinical Isolates of Multidrug-Resistant Bacteria. *PLoS ONE* 2019, *14*, e0222438. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
137. Teerapo, K.; Roytrakul, S.; Sistayanarain, A.; Kunthalert, D. A Scorpion Venom Peptide Derivative BmKn-22 with Potent Antibiofilm Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS ONE* 2019, *14*, e0218479. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
138. Shi, P.; Xie, S.; Yang, J.; Zhang, Y.; Han, S.; Su, S.; Yao, H. Pharmacological Effects and Mechanisms of Bee Venom and Its Main Components: Recent Progress and Perspective. *Front. Pharmacol.* 2022, *13*, 1001553. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Tiwari, R.; Tiwari, G.; Lahiri, A.; Ramachandran, V.; Rai, A. Melittin: A Natural Peptide with Expanded Therapeutic Applications. *Nat. Prod. J.* 2022, *12*, 13–29. [Google Scholar] [CrossRef]
140. El-Seedi, H.; El-Wahed, A.A.; Yosri, N.; Musharraf, S.G.; Chen, L.; Moustafa, M.; Zou, X.; Al-Mousawi, S.; Guo, Z.; Khatib, A.; et al. Antimicrobial Properties of *Apis mellifera*'s Bee Venom. *Toxins* 2020, *12*, 451. [Google Scholar] [CrossRef]

141. Hegazi, A.G.; Abdou, A.M.H.; El-Moez, I.A.; Allah, F.M.A. Evaluation of the Antibacterial Activity of Bee Venom from Different Sources. *World Appl. Sci. J.* 2014, 30, 266–270. [Google Scholar]
142. Fadl, A.E. Antibacterial and Antibiofilm Effects of Bee Venom from (*Apis mellifera*) on Multidrug-Resistant Bacteria (Mdrb). *Al-Azhar J. Pharm. Sci.* 2018, 58, 60–80. [Google Scholar] [CrossRef]
143. Choi, J.H.; Jang, A.-Y.; Lin, S.; Lim, S.; Kim, D.; Park, K.; Han, S.M.; Yeo, J.-H.; Seo, H.S. Melittin, a Honeybee Venom-Derived Antimicrobial Peptide, May Target Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Mol. Med. Rep.* 2015, 12, 6483–6490. [Google Scholar] [CrossRef]
144. Oguiura, N.; Corrêa, P.G.; Rosmino, I.L.; de Souza, A.O.; Pasqualoto, K.F.M. Antimicrobial Activity of Snake β -Defensins and Derived Peptides. *Toxins* 2021, 14, 1. [Google Scholar] [CrossRef]
145. De Barros, E.; Gonçalves, R.M.; Cardoso, M.H.; Santos, N.C.; Franco, O.L.; Cândido, E.S. Snake Venom Cathelicidins as Natural Antimicrobial Peptides. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 489134. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
146. Blaylock, R.S.M. Antibacterial Properties of KwaZulu Natal Snake Venoms. *Toxicon* 2000, 38, 1529–1534. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
147. Dal Mas, C.; Rossato, L.; Shimizu, T.; Oliveira, E.B.D.; da Silva Júnior, P.I.; Meis, J.F.; Colombo, A.L.; Hayashi, M.A.F. Effects of the Natural Peptide Crotamine from a South American Rattlesnake on *Candida auris*, an Emergent Multidrug Antifungal Resistant Human Pathogen. *Biomolecules* 2019, 9, 205. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
148. Bandeira, I.C.J.; Bandeira-Lima, D.; Mello, C.P.; Pereira, T.P.; de Menezes, R.R.P.P.B.; Sampaio, T.L.; Falcao, C.B.; Rádis-Baptista, G.; Martins, A.M.C. Antichagasic Effect of Crotalicidin, a Cathelicidin-like Viperacidin, Found in *Crotalus durissus terrificus* Rattlesnake's Venom Gland. *Parasitology* 2017, 145, 1059–1064. [Google Scholar] [CrossRef]

149. de Oliveira Junior, N.G.; e Silva Cardoso, M.H.; Franco, O.L. Snake Venoms: Attractive Antimicrobial Proteinaceous Compounds for Therapeutic Purposes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013, *70*, 4645–4658. [Google Scholar] [CrossRef]
150. Guo, C.; Liu, S.; Yao, Y.; Zhang, Q.; Sun, M.-Z. Past Decade Study of Snake Venom L-Amino Acid Oxidase. *Toxicon* 2012, *60*, 302–311. [Google Scholar] [CrossRef]
151. Oliveira, A.L.; Viegas, M.F.; da Silva, S.L.; Soares, A.M.; Ramos, M.J.; Fernandes, P.A. The Chemistry of Snake Venom and Its Medicinal Potential. *Nat. Rev. Chem.* 2022, *6*, 451–469. [Google Scholar] [CrossRef]
152. Wang, Y.-J.; Wang, L.; Yang, H.; Xiao, H.; Farooq, A.; Liu, Z.; Hu, M.; Shi, X. The Spider Venom Peptide Lycosin-II Has Potent Antimicrobial Activity against Clinically Isolated Bacteria. *Toxins* 2016, *8*, 119. [Google Scholar] [CrossRef]
153. Abreu, T.F.; Sumitomo, B.N.; Nishiyama, M.Y.; de Oliveira, U.C.; Souza, G.H.M.F.; Kitano, E.S.; Zelanis, A.; Serrano, S.M.T.; Junqueira-de-Azevedo, I.L.M.; da Silva, P.I.; et al. Peptidomics of *Acanthoscurria gomesiana* Spider Venom Reveals New Toxins with Potential Antimicrobial Activity. *J. Proteom.* 2017, *151*, 232–242. [Google Scholar] [CrossRef]
154. Wu, T.; Wang, M.; Wu, W.; Luo, Q.; Jiang, L.; Tao, H.; Deng, M. Spider Venom Peptides as Potential Drug Candidates Due to Their Anticancer and Antinociceptive Activities. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2019, *25*, e146318. [Google Scholar] [CrossRef]
155. Torres-Larios, A.; Gurrola, G.B.; Zamudio, F.Z.; Possani, L.D. Hadrurin, a New Antimicrobial Peptide from the Venom of the Scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur. J. Biochem.* 2000, *267*, 5023–5031. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
156. Corzo, G.; Escoubas, P.; Villegas, E.; Barnham, K.J.; He, W.; Norton, R.S.; Nakajima, T. Characterization of Unique Amphipathic Antimicrobial Peptides from Venom of the Scorpion *Pandinus Imperator*. *Biochem. J.* 2001, *359*, 35–45. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
157. Rodríguez, A.; Villegas, E.; Montoya-Rosales, A.; Rivas-Santiago, B.; Corzo, G. Characterization of Antibacterial and Hemolytic Activity of Synthetic Pandinin 2

- Variants and Their Inhibition against *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE* 2014, 9, e101742. [Google Scholar] [CrossRef]
158. Zeng, X.-C.; Wang, S.; Nie, Y.; Zhang, L.; Luo, X. Characterization of BmKbpp, a Multifunctional Peptide from the Chinese Scorpion *Mesobuthus martensii* Karsch: Gaining Insight into a New Mechanism for the Functional Diversification of Scorpion Venom Peptides. *Peptides* 2012, 33, 44–51. [Google Scholar] [CrossRef]
159. Ramírez-Carreto, S.; Jiménez-Vargas, J.M.; Rivas-Santiago, B.; Corzo, G.; Possani, L.D.; Becerril, B.; Ortiz, E. Peptides from the Scorpion *Vaejovis punctatus* with Broad Antimicrobial Activity. *Peptides* 2015, 73, 51–59. [Google Scholar] [CrossRef]
160. Guo, X.; Ma, C.; Du, Q.; Wei, R.; Wang, L.; Zhou, M.; Chen, T.; Shaw, C. Two Peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the Venom of the Brazilian Yellow Scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of Their Antimicrobial and Anticancer Activities. *Biochimie* 2013, 95, 1784–1794. [Google Scholar] [CrossRef]
161. Cao, L.; Li, Z.; Zhang, R.; Wu, Y.; Li, W.; Cao, Z. StCT2, a New Antibacterial Peptide Characterized from the Venom of the Scorpion *Scorpiops tibetanus*. *Peptides* 2012, 36, 213–220. [Google Scholar] [CrossRef]
162. Ratajczak, M.; Kaminska, D.; Matuszewska, E.; Holderna-Kedzia, E.; Rogacki, J.; Matysiak, J. Promising Antimicrobial Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Molecules* 2021, 26, 4007. [Google Scholar] [CrossRef]
163. Pluta, P.; Sokol, R. Changes in the Expression of Antimicrobial Peptide Genes in Honey Bees (*Apis mellifera*) under the Influence of Various Pathogens. *Ann. Parasitol.* 2020, 66, 457–465. [Google Scholar]
164. Falcao, C.B.; de La Torre, B.; Pérez-Peinado, C.; Barron, A.E.; Andreu, D.; Rádis-Baptista, G. Viperacidins: A Novel Family of Cathelicidin-Related Peptides from the Venom Gland of South American Pit Vipers. *Amino Acids* 2014, 46, 2561–2571. [Google Scholar] [CrossRef]

165. Blower, R.J.; Popov, S.G.; van Hoek, M.L. Cathelicidin Peptide Rescues *G. mellonella* Infected with *B. Anthracis*. *Virulence* 2018, 9, 287–293. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
166. Creane, S.E.; Carlile, S.R.; Downey, D.; Weldon, S.; Dalton, J.P.; Taggart, C.C. The Impact of Lung Proteases on Snake-Derived Antimicrobial Peptides. *Biomolecules* 2021, 11, 1106. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
167. Kuhn-Nentwig, L. Complex Precursor Structures of Cytolytic Cupiennins Identified in Spider Venom Gland Transcriptomes. *Sci. Rep.* 2021, 11, 4009. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
168. Salimo, Z.M.; Barros, A.L.; Adrião, A.A.; Rodrigues, A.M.; Sartim, M.A.; de Oliveira, I.S.; Pucca, M.B.; Baia-da-Silva, D.C.; Monteiro, W.M.; de Melo, G.C. Toxins from Animal Venoms as a Potential Source of Antimalarials: A Comprehensive Review. *Toxins* 2023, 15, 375. [Google Scholar] [CrossRef]
169. Rodriguez, C.; Carrasco, J.; Bruner-Montero, G.; Júnior, O.R.P.; Gutiérrez, M.; Díaz-Ferguson, E. Components and Biological Activities of Venom from Lionfishes (Scorpaenidae: Pterois). *Mar. Drugs* 2025, 23, 55. [Google Scholar] [CrossRef]
170. Shin, M.K.; Hwang, I.-W.; Kim, Y.; Kim, S.T.; Jang, W.; Lee, S.; Bang, W.Y.; Bae, C.-H.; Sung, J.-S. Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects of Novel Peptide Toxin from the Spider *Pardosa astrigera*. *Antibiotics* 2020, 9, 422. [Google Scholar] [CrossRef]
171. Han, Y.; Zhang, M.; Lai, R.; Zhang, Z. Chemical Modifications to Increase the Therapeutic Potential of Antimicrobial Peptides. *Peptides* 2021, 146, 170666. [Google Scholar] [CrossRef]
172. Carratalá, J.V.; Serna, N.; Villaverde, A.; Vázquez, E.; Ferrer-Miralles, N. Nanostructured Antimicrobial Peptides: The Last Push towards Clinics. *Biotechnol. Adv.* 2020, 44, 107603. [Google Scholar] [CrossRef]
173. Bellotto, O.; Semeraro, S.; Bandiera, A.; Tramer, F.; Pavan, N.; Marchesan, S. Polymer Conjugates of Antimicrobial Peptides (AMPs) with D-Amino Acids (D-

- Aa): State of the Art and Future Opportunities. *Pharmaceutics* 2022, *14*, 446. [Google Scholar] [CrossRef]
174. Tyagi, R.; Srivastava, M.; Jain, P.; Pandey, R.P.; Asthana, S.; Kumar, D.; Raj, V.S. Development of Potential Proteasome Inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2022, *40*, 2189–2203. [Google Scholar] [CrossRef]
175. Nazir, F.; Tabish, T.A.; Tariq, F.; Iftikhar, S.; Wasim, R.; Shahnaz, G. Stimuli-Sensitive Drug Delivery Systems for Site-Specific Antibiotic Release. *Drug Discov. Today* 2022, *27*, 1698–1705. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
176. Kassinger, S.J.; van Hoek, M.L. Biofilm Architecture: An Emerging Synthetic Biology Target. *Synth. Syst. Biotechnol.* 2020, *5*, 1–10. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
177. Himanshu; Mukherjee, R.; Vidic, J.; Leal, E.; da Costa, A.C.; Prudencio, C.R.; Raj, V.S.; Chang, C.-M.; Pandey, R.P. Nanobiotics and the One Health Approach: Boosting the Fight Against Antimicrobial Resistance at the Nanoscale. *Biomolecules* 2023, *13*, 1182. [Google Scholar] [CrossRef]
178. Elfadil, D.; Elkhatib, W.F.; El-Sayyad, G.S. Promising Advances in Nanobiotic-Based Formulations for Drug Specific Targeting Against Multidrug-Resistant Microbes and Biofilm-Associated Infections. *Microb. Pathog.* 2022, *170*, 105721. [Google Scholar] [CrossRef]
179. Mohamed, M.A.; Nasr, M.; Elkhatib, W.F.; Eltayeb, W.N.; Elshamy, A.A.; El-Sayyad, G.S. Nanobiotic Formulations as Promising Advances for Combating MRSA Resistance: Susceptibilities and Post-Antibiotic Effects of Clindamycin, Doxycycline, and Linezolid. *RSC Adv.* 2021, *11*, 39696–39706. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
180. Milewska, S.; Niemirowicz-Laskowska, K.; Siemiaszko, G.; Nowicki, P.; Wilczewska, A.Z.; Car, H. Current Trends and Challenges in Pharmacoeconomic Aspects of Nanocarriers as Drug Delivery Systems for Cancer Treatment. *Int. J. Nanomed.* 2021, *16*, 6593–6644. [Google Scholar] [CrossRef]

181. Chakraborty, N.; Jha, D.; Roy, I.; Kumar, P.; Gaurav, S.S.; Marimuthu, K.; Ng, O.-T.; Lakshminarayanan, R.; Verma, N.K.; Gautam, H.K. Nanobiotics against Antimicrobial Resistance: Harnessing the Power of Nanoscale Materials and Technologies. *J. Nanobiotechnol.* 2022, 20, 375. [Google Scholar] [CrossRef]
182. Makabenta, J.M.V.; Nabawy, A.; Li, C.-H.; Schmidt-Malan, S.; Patel, R.; Rotello, V.M. Nanomaterial-Based Therapeutics for Antibiotic-Resistant Bacterial Infections. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021, 19, 23–36. [Google Scholar] [CrossRef]
183. Geersing, A.; de Vries, R.H.; Jansen, G.; Rots, M.G.; Roelfes, G. Folic Acid Conjugates of a Bleomycin Mimic for Selective Targeting of Folate Receptor Positive Cancer Cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2019, 29, 1922–1927. [Google Scholar] [CrossRef]
184. Tripathi, N.; Goshisht, M.K. Recent Advances and Mechanistic Insights into Antibacterial Activity, Antibiofilm Activity, and Cytotoxicity of Silver Nanoparticles. *ACS Appl. Bio Mater.* 2022, 5, 1391–1463. [Google Scholar] [CrossRef]
185. Wagi, S.; Ahmed, A. Bacterial Nanobiotic Potential. *Green Process. Synth.* 2020, 9, 203–211. [Google Scholar] [CrossRef]
186. Brown, A.N.; Smith, K.; Samuels, T.A.; Lu, J.; Obare, S.O.; Scott, M.E. 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, 2768–2774. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
187. Okkeh, M.; Bloise, N.; Restivo, E.; De Vita, L.; Pallavicini, P.; Visai, L. Gold Nanoparticles: Can They Be the Next Magic. Bullet for Multidrug-Resistant Bacteria? *Nanomaterials* 2021, 11, 312. [Google Scholar] [CrossRef]
188. Cheng, X.; Pei, X.; Xie, W.; Chen, J.; Li, Y.; Wang, J.; Gao, H.; Wan, Q. pH-Triggered Size-Tunable Silver Nanoparticles: Targeted Aggregation for Effective Bacterial Infection Therapy. *Small* 2022, 18, 2200915. [Google Scholar] [CrossRef]

189. Mamun, M.M.; Sorinolu, A.J.; Munir, M.; Vejerano, E.P. Nanoantibiotics: Functions and Properties at the Nanoscale to Combat Antibiotic Resistance. *Front. Chem.* 2021, *9*, 687660. [Google Scholar] [CrossRef]
190. Chung, H.J.; Castro, C.M.; Im, H.; Lee, H.; Weissleder, R. A Magneto-DNA Nanoparticle System for Rapid Detection and Phenotyping of Bacteria. *Nat. Nanotechnol.* 2013, *8*, 369–375. [Google Scholar] [CrossRef]
191. Kulshrestha, S.; Khan, S.; Hasan, S.; Khan, M.E.; Misba, L.; Khan, A.U. Calcium Fluoride Nanoparticles Induced Suppression of Streptococcus Mutans Biofilm: An In Vitro and In Vivo Approach. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016, *100*, 1901–1914. [Google Scholar] [CrossRef]
192. Wang, Y. Liposome as a Delivery System for the Treatment of Biofilm-mediated Infections. *J. Appl. Microbiol.* 2021, *131*, 2626–2639. [Google Scholar] [CrossRef]
193. Cano, A.; Ettcheto, M.; Espina, M.; López-Machado, A.; Cajal, Y.; Rabanal, F.; Sánchez-López, E.; Camins, A.; García, M.L.; Souto, E.B. State-of-the-Art Polymeric Nanoparticles as Promising Therapeutic Tools against Human Bacterial Infections. *J. Nanobiotechnol.* 2020, *18*, 156. [Google Scholar] [CrossRef]
194. Forier, K.; Raemdonck, K.; De Smedt, S.C.; Demeester, J.; Coenye, T.; Braeckmans, K. Lipid and Polymer Nanoparticles for Drug Delivery to Bacterial Biofilms. *J. Control. Release* 2014, *190*, 607–623. [Google Scholar] [CrossRef]
195. Rajendiran, K.; Zhao, Z.; Pei, D.-S.; Fu, A. Antimicrobial Activity and Mechanism of Functionalized Quantum Dots. *Polymers* 2019, *11*, 1670. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
196. Courtney, C.M.; Goodman, S.M.; McDaniel, J.A.; Madinger, N.E.; Chatterjee, A.; Nagpal, P. Photoexcited Quantum Dots for Killing Multidrug-Resistant Bacteria. *Nature Mater.* 2016, *15*, 529–534. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
197. Kalhapure, R.S.; Suleman, N.; Mocktar, C.; Seedat, N.; Govender, T. Nanoengineered Drug Delivery Systems for Enhancing Antibiotic Therapy. *J. Pharm. Sci.* 2015, *104*, 872–905. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

198. Gupta, B.; Malviya, R.; Srivastava, S.; Ahmad, I.; Rab, S.O.; Uniyal, P. Construction, Features and Regulatory Aspects of Organ-Chip for Drug Delivery Applications: Advances and Prospective. *Curr. Pharm. Des.* 2024, *30*, 1952–1965. [Google Scholar] [CrossRef]
199. Lazar, V.; Oprea, E.; Ditu, L. Resistance, Tolerance, Virulence and Bacterial Pathogen Fitness—Current State and Envisioned Solutions for the near Future. *Pathogens* 2023, *12*, 746. [Google Scholar] [CrossRef]
200. Kulchar, R.J.; Singh, R.; Ding, S.; Alexander, E.; Leong, K.W.; Daniell, H. Delivery of Biologics: Topical Administration. *Biomaterials* 2023, *302*, 122312. [Google Scholar] [CrossRef]
201. Aslam, B.; Wang, W.; Arshad, M.I.; Khurshid, M.; Muzammil, S.; Rasool, M.H.; Nisar, M.A.; Alvi, R.F.; Aslam, M.A.; Qamar, M.U.; et al. Antibiotic Resistance: A Rundown of a Global Crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018, *11*, 1645–1658. [Google Scholar] [CrossRef]
202. Mostafa E. Elshobary, Nadia K. Badawy, Yara Ashraf, Asmaa A. Zatioun, Hagar H. Masriya, Mohamed M. Ammar, Nourhan A. Mohamed, Sohaila Mourad, Abdelrahman M. Assy / Combating Antibiotic Resistance: Mechanisms, Multidrug-Resistant Pathogens, and Novel Therapeutic Approaches: An Updated Review // *Pharmaceuticals* 2025, *18* (3), 402. <https://doi.org/10.3390/ph18030402>.