

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Юдин М.А.¹, Степанов А.В.¹, Богачева А.С.², Свентицкая А.М.¹,
Быкова К.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации. Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Последние годы характеризуются увеличением в глобальном масштабе бактериальной резистентности вследствие активного, преимущественно, бесконтрольного использования антибиотиков. С целью приостановки распространения антибиотикорезистентности, многие исследователи предлагают изменить традиционный подход к медикаментозной антимикробной терапии, а именно, использовать лекарственные препараты, которые не обладают прямой антимикробной активностью. Многочисленные исследования показывают наличие антимикробной активности у нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков, фенотиазинов, антидепрессантов, антикоагулянтов и статинов. Это имеет чрезвычайно важное значение как с точки зрения инфектологии, так и национальной безопасности страны, поскольку биопатогены с выраженной антибиотикорезистентностью представляют в разы большую угрозу для общества, чем обычные микроорганизмы.

Ключевые слова: антимикробные агенты; нестероидные противовоспалительные средства; антидепрессанты; опиоиды; статины; антигистаминные препараты

PROMISING APPROACHES TO OVERCOMING ANTIBIOTIC RESISTANCE

Yudin M.A.¹, Stepanov A.V.¹, Bogacheva A.S.², Sventickaya A.M.¹, Bykova K.A.¹

¹ *State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, Saint Petersburg, Lesoparkovaya st. 4*

² *North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41*

Summary

In recent years, there has been an increase in bacterial resistance on a global scale due to the active uncontrolled use of antibiotics. Numerous studies report the antibacterial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs, local anaesthetics, phenothiazines such as chlorpromazine, levomepromazine, promethazine, trifluoperazine, methdilazine and thioridazine, antidepressants, antiplatelets and statins. In order to stop the spread of antibiotic resistance, many researchers propose to change the traditional approach to drug antimicrobial therapy, namely, to use drugs that do not have direct antimicrobial activity. Numerous studies report the antibacterial activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs, local anaesthetics, phenothiazines such as chlorpromazine, levomepromazine, promethazine, trifluoperazine, methdilazine and thioridazine, antidepressants, antiplatelets and statins. This is extremely important both for infectious diseases and for the national security of the country, since the attention of biopathogens with pronounced resistance to antibiotics is many times more important for society than conventional research.

Keywords: antimicrobial agents; non-steroidal anti-inflammatory drugs; antidepressants; opioids; statins; antihistamines

Увеличение доли антибиотик-резистентных штаммов, особенно в последние годы, обострило глобальную проблему мирового здравоохранения, решением которой занято множество институтов и фармакологических корпораций. Открытие в 2016 году плазмид-трансферабельных генов, которые опосредуют резистентность к карбопенемам и колистинам показало, что формирование антибиотикорезистентности – активно развивающийся процесс приспособления бактерий [1]. В свою очередь, существенное влияние на повсеместное развитие антибиотикорезистентности оказало нерациональное использование антимикробных средств. Отмечается, что приостановить ее дальнейшее обострение возможно, в частности, исследованием препаратов, лишенных собственного бактериостатического и бактерицидного действия. Среди них можно выделить нейролептики, антигистаминные препараты, антикоагулянты и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые обладают определенным уровнем антибактериальной активности [2, 3]. Они оказывают влияние на микробный рост различными механизмами, в частности, посредством прямого бактерицидного действия (так называемые «антимикробные неантибиотики»), увеличения эффективности антибиотиков при сочетанном применении в различных схемах, вследствие изменения патогенности микроорганизмов или активации физиологических механизмов защиты (например, стимулируя клетки фагоцитарно-макрофагальной системы). В таблице приведены обобщенные данные о механизмах и спектре антимикробного действия неантибиотических средств (таблица 1).

Таблица 1

Механизмы и спектр антимикробного действия неантибиотических средств

Лекарственное средство	Возможный механизм антимикробного действия	Тест-штамм микроорганизма	Литературный источник
<i>НПВС</i>			
Ацетилсалициловая кислота	Модуляция экспрессии генов, ответственных за продукцию капсульного липополисахарида (ЛПС), уменьшение продукции <i>P. Aeruginosa</i> эластазы, гемолизина, пиоциониновой протеазы, уменьшение продукции гемолизина <i>H.pylori</i> .	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. pylori</i> <i>H. pylori</i> <i>E. floccosum</i>	[3]
Ибупрофен, диклофенак, фулбипрофен	Ингибирование IIIβ субъединицы ДНК полимеразы.	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>Microsporium spp.</i> <i>Trichophyton spp.</i> <i>E. faecalis</i>	[4]
Целекоксиб	Ухудшает иммунную память и влияет на фенотип CD4-Т-клеток, снижает экспрессию ИФН-гамма и	<i>M. tuberculosis</i>	[6]

	защитную способность при адаптивном переносе у инфицированных мышей		
<i>Местные анестетики</i>			
Лидокаин, бупивакаин	Нарушение структуры бактериальной клеточной стенки, ингибирование синтеза клеточной стенки, угнетение клеточного дыхания, изменение синтеза ДНК, ингибирование мембран связывающей ферментативной активности	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i> <i>MRSA</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. species</i>	[9]
<i>Антидепрессанты и антипсихотические препараты</i>			
Фенотиазины (хлорпромазин, тиоридазин, флюфеназин)	Уменьшение адгезивности патогенов к эндотелиальным клеткам, ингибирование ионных каналов (Ca). Ингибирование механизмов связывания вируса с клетками хозяина, кальций	Gram(+)cocci <i>Shigella spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Acinetobacter</i> <i>baumanii</i> <i>K. pneumonia</i> , <i>Plasmodium</i> <i>falciparum</i>	[12, 13]

	зависимого эндоцитоза вируса и репликации вирусной ДНК.		
Сертралин, флюоксетин, пароксетин	Ингибирование ионных каналов (Na, K), замедление репликации плазмидной ДНК и наработки фермента ДНК гиразы.	<i>Enterococcus</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>M.morganii</i> <i>H.influenza</i> <i>M.catarrhalis</i> <i>C.jejuni</i> <i>Acinetobacter</i> <i>B.fragilis</i> <i>C. perfringens</i> <i>C. difficile</i>	[17, 18]
Амитриптилина гидрохлорид	Ингибирование ионных каналов (Na, K), замедление репликации плазмидной ДНК и наработки фермента ДНК гиразы.	<i>Aspergillus and</i> <i>C.parapsilosis,</i> <i>P. falciparum</i> <i>Leishmania spp.</i> <i>Staphylococcus</i> <i>spp. Bacillus spp.</i> <i>Vibrio Cholerae</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumonia</i> <i>Pseudomonas</i> <i>spp.</i>	
<i>Опиоиды</i>			
Трамандол, меперидин	Точные сведения о механизмах	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	[8, 9]

	антимикробной активности отсутствуют, есть предположения о выраженном иммуномодулирующем действии опиоидов, как местно, так и генерализованно, активируя факторы врожденного иммунитета.	<i>S. epidermidis</i> <i>P. Aeruginosa</i> <i>S. pneumonia</i> <i>S. pyogenes</i> <i>MRSA</i>	
<i>Антикоагулянты</i>			
Тикагрелол	Прямой эффект на микроорганизмы отсутствует. Возможно воздействие, опосредованное через активацию компонентов врожденного иммунитета, прежде всего клетки фагоцитарной системы.	<i>MRSE</i> <i>MSSA</i> <i>MRSA</i> <i>glycopeptide intermediate S. aureus (GISA)</i> <i>E. faecalis (VRE)</i> <i>S.agalactiae</i>	[22]
<i>Антигистаминные препараты</i>			
Азеастин Церитизин Терфенадин Мепипамин	Изменение мембранной проницаемости. Абсорбция антигистаминов на	<i>S.aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E.faecium</i> <i>E. Coli</i>	[24]

	поверхности бактериальной клетки, усиление гидрофобных свойств и поверхностного натяжения мембран. Ингибирование протонной (H ⁺) помпы.	<i>Klebsiella spp.</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>V. cholera</i> <i>Shigella spp.</i> <i>S. typhi</i> <i>MRSA</i> <i>M. tuberculosis</i>	
--	--	---	--

Вместе с тем, при отсутствии, порой, эффективных антибактериальных препаратов, назначение антибиотических средств при своеобразном выборе адекватной терапевтической стратегии того или иного инфекционного заболевания остается предметом дискуссии [3]. Проведенные аналитические исследования за 2020-2023 гг. показали, что применительно к проблеме антибиотикорезистентности увеличилась доля назначений антибактериальных препаратов с неантибиотическими средствами. Наиболее часто встречаются комбинации антибиотиков с НПВС, местными анестетиками, антикоагулянтами, антипсихотическими средствами и антидепрессантами.

Нестероидные противовоспалительные средства

НПВС - одни из широко используемых в медицине препаратов. Среди них следует отметить ацетоминофен, ацетилсалициловую кислоту, диклофенак, ибупрофен и другие, которые в дополнение к противовоспалительному обладают анальгезирующим и антипиретическим эффектами. Показано, что НПВС характеризуются прямым и опосредованным антимикробными эффектами [3].

В терапевтических концентрациях в плазме крови ацетилсалициловая кислота (АСК) и салициловая кислота (СК) ингибируют размножение *C. pylori*, *H. pylori*, *K. pneumoniae*, *E. Floccosum* и *Trichophyton spp.* Ацетилсалициловая кислота оказывает выраженное ингибирующее действие на рост и размножение *Staphylococcus aureus* за счет уменьшения связывания фибронектина. В дозах, соответствующих максимальным субтоксичным, АСК уменьшает продукцию

флагеллина *E. coli* и *P. mirabilis*, а также обладает противовирусной активностью в отношении вируса гепатита С, флавивирусов и вируса гриппа посредством ингибирования транскрипции ядерного фактора – каппаВ (NF-κB) [3].

Помимо АСК противомикробная активность описана у ибупрофена и диклофенака. Так, ибупрофен в терапевтических концентрациях ингибировал рост *E.coli*, а при снижении pH до 5-5,5 – *S. aureus*, *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.* Одним из основных механизмов подобного действия препарата являлось его способность уменьшать адгезию микробных клеток к эпителиальным клеткам посредством снижения продукции фимбрий и изменения гидрофобности мембран. Диклофенак проявлял *in vitro* антимикробную активность в отношении различных патогенных, а также условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *E. coli*. Исследованиями Alqahtani и соавторов и Chockattu с соавторами с использованием наночастиц хитозана, содержащих диклофенак, показана их высокая эффективность в отношении *S. aureus* и *B. subtilis*. Способность снижать рост бактерий коррелировала с молекулярным весом хитозана и pH среды культивирования. Ибупрофен и диклофенак обладали более выраженным и длительным антибактериальным эффектом в отношении *E. faecalis* по сравнению с гидратом окиси кальция, но уступали и амоксициллину и гентамицину [4].

Известно, что НПВС обладают плеiotропной активностью: либо ингибируют экспрессию генов (например, в *E. coli* более 144 генов; в *Ps. aeruginosa* более 331 гена), либо уменьшают продукцию микроорганизмами биоактивных молекул (например, капсульного полисахарида *K. pneumoniae*; гемолизина, эластазы, протеазы и пиоцианина *P. aeruginosa*; гемолизина и тейхоевой кислоты *S. aureus* и *S. epidermidis*, соответственно). В отношении *H. pylori* АСК и индометацин уменьшал и синтез уреазы возбудителем, а также его способность образовывать вакуоли с биологически активными веществами, оказывающими повреждающее действие на клетки хозяина [3]. Механизм ингибирующего действия НПВС также обусловлен угнетением синтеза ДНК. В

частности, при культивировании с *E.coli* диклофенак ингибировал ДНК полимеразную III β субъединицу, что сопровождалось снижением репликации ДНК и повреждением генетического аппарата микробной клетки. В исследованиях на мышах показано, что АСК и ибупрофен увеличивали эффект пипразинамида в начальной фазе терапии туберкулеза, а диклофенак защищал мышей от гибели при инфицировании сальмонеллезной инфекцией. В исследованиях на кроликах на модели эндокардита, вызванного *S.aureus*, АСК замедляла рост бактериальных колоний и гематогенную диссеминацию бактерий и, как следствие, бактериальную эмболию [3].

Местные анестетики

Местные анестетики (МА) на всем протяжении своего практического использования в медицине являются приоритетными препаратами для купирования болевого синдрома. Однако многочисленные исследования в последние годы показали наличие у МА противомикробной активности, подтвержденной результатами низкой инфицированности ран и развития генерализованной инфекции у пациентов в послеоперационном периоде [5].

В частности, лидокаин в исследованиях *in vitro* проявлял антибактериальное действие в отношении ряда возбудителей нозокомиальных инфекций (*E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*), а также в отношении метициллин-резистентных *S.aureus* и в анкомицин-резистентных *Enterococci spp.* Имеющиеся к настоящему времени результаты указывают на дозовую зависимость противомикробного эффекта препарата, особенно в отношении *C. albicans* [3, 7].

Не менее активен в плане антибактериального действия бупивакаин, который проявляет подобный эффект в отношении *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Proteus spp.*, *S. Pyogenes*, *E. Faecalis* и *S. pneumonia* [9]. Практически аналогичным спектром антимикробной активности обладает ропивакаин, добавление которого в культуру *E. coli* и *S. aureus* в концентрации 10 мг/мл обеспечивало торможение роста микроорганизмов [6].

Несмотря на результаты клинических наблюдений вопросы, касающиеся механизмов антимикробного действия МА остаются без ответа. Ряд исследователей указывают на способность МА оказывать деструктивное действие и ингибирующее влияние на процессы синтеза самой клеточной стенки микробов или отдельных ее компонентов [6].

Опиоиды

После открытия антибактериального эффекта МА, было высказано предположение, что опиоиды также могут ингибировать рост и развитие микроорганизмов, поскольку обладают анестезирующим эффектом [7]. Так, было показано наличие у синтетического опиоида трамадола противомикробной активности при его добавлении в культуру *E. coli* или *S. aureus*. Отмечено, что трамадол в концентрации 12,5 мг/мл в равной степени обладал противомикробной активностью, а в большей концентрации 25 мг/мл проявлял бактериостатический эффект в отношении *S. aureus* и бактерицидный эффект в отношении *E. coli* [8]. Аналогичные результаты были получены при исследовании препарата на культурах клеток штаммов *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*. Трамадол оказался активным против *S. epidermidis* в концентрации 25 мг/мл на протяжении 6 ч культивирования или в 12,5 мг/мл на протяжении 24 ч культивирования. Препарат оказался менее эффективным в отношении *P. aeruginosa*.

Помимо трамадола антимикробная активность выявлена также у меперидина и метадона. В частности, меперидин обладал антимикробной активностью в отношении коагулазо-негативных *Staphylococcus*, коагулазол-позитивных *Staphylococcus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* и *Proteus* [9]. Согласно другим исследованиям, меперидин ингибировал рост *S. pneumoniae* в минимальной подавляющей концентрации (МИК), равной 25 мг/мл, рост *S. pyogenes*, MRSA, *S. Epidermidis* и *E. coli* в МИК, равной 5 мг/мл, а в отношении *S. aureus* ингибирующий эффект регистрировался при применении препарата в концентрации 12,5 мг/мл. Установлено, что метадон обладает более

выраженным антибактериальным эффектом против *S. aureus*, чем против *P. aeruginosa* и *S. marcescens*, но только при его использовании в субтоксических концентрациях. Кроме того, в отношении этого препарата показан синергизм при назначении с антибиотиками нафциллином и гентамицином [10, 11].

Антипсихотические и антидепрессивные средства

Согласно данным Nehme с соавторами, атипичные антипсихотические препараты (арипипразол, клозапин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, резерпин, галоперидол и сульпирид) не обладают антимикробной активностью, в то же время фенотиазины (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин) и тioxантины (флупентиксол, хлорпротиксен) подобным эффектом обладают [12]. Poulsen с соавторами [13] показали, что фенотиазины проявляют антибактериальное действие в отношении грамположительных кокков, *Mycobacteria* и представителей *Shigella spp.* при использовании в МИК, равных 20-30 мкг/мл, а в отношении *E. coli* и *Salmonella spp.* – при использовании в МИК, равной 100 мкг/мл [13]. Антибактериальная активность фенотиазинов (хлорпромазина, левомепромазина, прометазина, трифлуоперазина, метдиазина и тиоридазина) выявлена против штаммов *M. Tuberculosis* при их использовании в диапазоне МИК от 20 до 128 мкг/мл. Нельзя не отметить, что штаммы *S. aureus* оказались более чувствительны к препаратам этой фармакологической группы (МИК= 32-64 мкг/мл), в то время как грамотрицательные штаммы *E. coli*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* были более резистентными (МИК= 64-128 мкг/мл). Необходимо отметить, что концентрации исследованных антипсихотиков для достижения антибактериальной активности значительно превышали терапевтические концентрации, определяемые в плазме крови (0,5 мкг/мл). Следовательно, их нельзя отнести к антибактериальным. В то же время, отмеченные эффекты могут служить основанием для их применения в качестве адъювантов традиционных антимикробных агентов с целью устранения антибиотикорезистентности к ним [12]. Более того, тиоридазин, являющийся типичным антипсихотическим препаратом, относящимся к группе

фенотиазинов, в предварительных исследованиях показал выраженную антибактериальную активность в отношении *S. aureus* на уровне классических антибиотиков. В частности, при комбинированном применении с доксициклином препарат оказывал выраженный защитный эффект в отношении международных антибиотикорезистентных штаммов MSSA и MRSA, чего не наблюдалось при изолированном использовании одного антибиотика. Фенотиазины подавляли активность *P. falciparum* и *Leishmania spp. in vitro*, однако для этого требовалось использование высоких концентраций, в которых они обладают токсическим эффектом и тем самым оказываются клинически недостаточно эффективны. В отношении антибактериального действия препараты данной группы, особенно фенотиазины, уменьшают адгезию микробов к эндотелиальным клеткам, ингибируют активность кальций-зависимой АТФазы, уменьшая тем самым закисляемость фаголизосом и активацию гидролаз [14].

В последние годы многочисленными исследованиями продемонстрированы антибактериальные эффекты антидепрессантов, среди которых наиболее активными являются блокаторы серотониновых рецепторов (НТ-Р) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Антимикробные эффекты блокаторов НТ-Р (сертралин, флуоксетин и пароксетин), в основном, проявляются в отношении грамположительных бактерий, например, *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.*, в то же время они не активны против *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*. Блокаторы НТ-Р обладают выраженной активностью против токсигенных бактерий семейства *Enterobacteria*, например, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae* и *M. morganii*, против *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *Acinetobacter spp.*, а также против некоторых анаэробов, например, *B. fragilis*, *C. perfringens* и *C. difficile* [14,15, 16]. Amitriptyline гидрохлорид обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *V. cholerae*, *Micrococcus spp.*, *L. sporogenes* и *Citrobacter spp.*, умеренной ингибирующей активностью в отношении *Shigella*,

Salmonella, *V. parahaemolyticus*, *E. coli*, *K. pneumonia* и *Pseudomonas spp.* Препарат также ингибирует рост грибов *Cryptococcus spp.* (в концентрации 500 мкг/мл) и *C. albicans* (25-30 мкг/мл), что показано в исследованиях *in vivo* на мышах [16].

Точных сведений относительно механизма противомикробного действия антидепрессантов до сих пор не описано, однако в качестве предполагаемого рассматривается ингибирование ионных насосов, что обеспечивает достижение синергизма при сочетанном введении с антибиотиками (например, в отношении *C. urealyticum*), уменьшение МИК антибиотиков, а также повышение активности, например, тетрациклинов и фторхинолонов при комбинированном применении [17-19]. Некоторыми авторами предполагается антиплазмидная активность антидепрессантов вследствие их замедления процессов репликации плазмидной ДНК через ингибирование ДНК-гиразы.

Антикоагулянты

Среди антикоагулянтов наибольшую антибактериальную активность проявляет тикагрелор, антагонист P2Y₁₂ рецепторов. В исследовании Lancellotti с соавторами. [22] показана бактерицидная активность тикагрелора в отношении антибиотикорезистентных штаммов *MRSE*, *MSSA*, *MRSA*, *GISA*, *E. Faecalis*, *VRE* и *S. agalactiae*. Величины МИК для *MSSA*, *MRSA*, *GISA*, *VRE* составили 30 мкг/мл, для *MRSE*- 40 мкг/мл, для *E. faecalis* и *S. agalactiae* – 40 мкг/мл. Кроме того, при 24-часовой инкубации препарата в культуре *MRSE* и *VRE* его бактерицидная активность была сопоставима с антибиотиком группы циклических липопептидов – даптомицином. Нельзя не отметить низкую способность тикагрелора подавлять размножение грамотрицательных микроорганизмов даже при введении в высоких концентрациях (80 мкг/мл и более) [22]. Установлен синергизм взаимодействия тикагрелора и антибиотиков. В частности, при его применении в дозе 10 мкг/мл с ванкомицином в дозе 4 мкг/мл обеспечивалась выживаемость 50% зараженных *MRSA* клеток. Препарат

также увеличивал бактерицидную активность рифампицина, ципрофлоксацина и ванкомицина при исследовании диско-диффузионным методом [22].

Антигистаминные препараты

К настоящему времени известно, что антигистаминные препараты обладают антимикробной активностью. Так, азеластин обладает выраженной способностью оказывать бактерицидное действие в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. Faecium*. Большинство антигистаминных средств оказывают умеренный антимикробный эффект на *E. coli* и *Klebsiella spp.* Цетиризин при исследовании антимикробной активности в отношении 42 бактериальных грамположительных и грамотрицательных штаммов в большинстве случаев был эффективен в диапазоне концентраций 200-2000 мкг/мл. Наибольший эффект препарата регистрировался в отношении *Bacillus spp*, *V. cholera*, *S. aureus*, *E. coli* и *Shigella spp.* Наличие у цетиризина бактерицидного действия в отношении *S. typhi in vitro* подтверждалось высокой выживаемостью зараженных *S. typhimurium* мышей, получавших препарат в дозе 100 мкг/мл [23].

Механизм действия, благодаря которому антигистаминные препараты проявляют антибактериальную активность, до конца не раскрыт. Предполагается, что нарушение проницаемости клеточной стенки бактерий является одним из основных механизмов, участвующих в антимикробных эффектах блокаторов гистаминовых рецепторов против бактерий, при этом имеет место их способность к абсорбции к бактериальной клеточной стенке [24]. Механизм антимикробной активности антигистаминных препаратов может быть сопряжен с изменениями гидрофобности цитолеммы микробной клетки, а также способности влиять на работу ионных каналов бактерий [25].

Таким образом, в ходе аналитического исследования показано, что многие классы фармакологических средств, не относящиеся к антибактериальным, обладают способностью оказывать бактериостатическое или, даже, бактерицидное действие. При этом подобные эффекты разнятся в зависимости

от природы конкретного фармакологического препарата и механизма его общебиологического действия на уровне организма. Нельзя не признать, что выраженность антибактериальной активности НПВС, МА, фенотиазинов, антидепрессантов, антикоагулянтов, статинов, безусловно, не сопоставима с антибактериальной активностью антибиотиков, однако их включение в схемы лечения инфекционных больных может снизить терапевтические дозы антибиотиков и тем самым затормозить формирование у инфекционных агентов состояния резистентности к ним. Многие аспекты антибактериальной активности проанализированных групп препаратов (НПВС, МА, фенотиазины, антидепрессанты, антикоагулянты, статины) еще до конца не изучены, поэтому, как нам представляется, дальнейшие исследования в данном направлении необходимо сосредоточить на установлении возможности их комбинированного использования с антибиотиками. Реализация данного подхода чрезвычайно важна в плане преодоления антимикробной резистентности, особенно при терапии проблемных инфекций.

Библиография

1. Opal S.M. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Critical Care*. 2016; 20: 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1549-1>.
2. Silva, A., Silva, P.M. Non-Antibiotic Compounds: The Activity of the NSAID Diclofenac on Bacteria – a review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2018; 7: 340–351. <https://doi.org/10.20546/IJCMAS.2018.712.042>.
3. Nugrahani I., Herawati D., Wibowo M.S. The Benefits and Challenges of Antibiotics-non-steroidal anti-inflammatory drugs non-covalent reaction *Molecules*. 2023; 28(9): 3672. <https://doi.org/10.3390/molecules28093672>.
4. Chockattu S. J., Deepak B.S., Goud K.M. Comparison of anti-bacterial efficiency of ibuprofen, diclofenac, and calcium hydroxide against *Enterococcus*

faecalis in an endodontic model: an in vitro study. *Journal of conservative dentistry*. 2018; 21(1): 80-84. https://doi.org/10.4103/JCD.JCD_349_16.

5. Razavi B.M., Fazly Bazzaz B.S. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019; 38(6): 991-1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-44>.

6. Barbarossa A., Rosato A., Corbo F., Clodoveo M. L., Fracchiolla G., Carrieru A., Carocci A. Non-antibiotic drug repositioning as an alternative antimicrobial approach. *Antibiotics*. 2022; 11(6): 816. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060816>.

7. Иванов Д. Г., Афонькина Е. А., Лысенко Ю.Н., Хромов Р. Н., Никифоров А. С., Субботина С. Н., Ситников Д. К. Доклинический скрининг эффективности и безопасности к-опиатных анальгетиков на основе их нейротоксического профиля. *Медлайн.ру*. – 2023; 24: 166-175.

8. Ceccato A. Safety considerations of current drug treatment strategies for nosocomial pneumonia / A. Ceccato, P. Di Giannatale, S. Nogas, A. Torres // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2021. – Vol. 20. - № 2. – pp. 181–190. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1857362>.

9. Anderson D.B., Shaheed C.A. Medications for treating low back pain in adults. Evidence for the use of paracetamol, opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, muscle relaxants, antibiotics and antidepressants. An Overview for Musculoskeletal Clinicians. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2022; 52(7): 425–431. <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2022.10788>.

10. Altice F.L., Azbel L., Stone J., Brooks-Pollock E., Smyrnov P., Dvoriak S. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *The Lancet*. 2016; 388(10050): 1228–1248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30856-X).

11. Abdel Shaheed C., Beardsley J., Day R.O., McLachlan A. J. Immunomodulatory effects of pharmaceutical opioids and antipyretic analgesics: Mechanisms and relevance to infection. *British Pharmacological Society Journals*. 2022; 88(7): 3114–3131. <https://doi.org/10.1111/bcp.15281>.
12. Racz B., Spengler G. Repurposing Antidepressants and Phenothiazine Antipsychotics as Efflux Pump inhibitors in Cancer and infectious Diseases. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(1): 137. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010137>.
13. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial Resistance: A Global Multifaceted Phenomenon. *Pathogens and global health*. 2015; 109: 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>.
14. Marinov M., Spengler G. Phenothiazine derivatives of 1, 8-naphthalic anhydride: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2023; 198(2): 128-136. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010137>.
15. Andersson J.A., Fitts E.C., Kirtley M.L. New role for FDA-approved drugs in combating antibiotic-resistant bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016; 60: 3717–3729. <https://doi.org/10.1128/aac.00326>.
16. Caldara M., Graziano S., Gulli M. Off-target effects of neuroleptics and antidepressants on *saccharomyces cerevisiae*. *Toxicological Sciences*. 2017; 156: 538–548. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx007>.
17. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A., Hammani R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Scientific reports*. 2020; 10: 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>.
18. Dalhoff A. Are antibacterial effects of non-antibiotic drugs random or purposeful because of a common evolutionary origin of bacterial and mammalian targets. *Infection*. 2021; 49(4): 569–589. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01547-9>.
19. Kalayci S., Demirci S., Sahin F. Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms. *Current Psychopharmacology*. 2015; 3: 195–202.

20. Sjostedt P., Enander J., Isung J. Serotonin Reuptake Inhibitors and the Gut Microbiome: Significance of the Gut Microbiome in Relation to Mechanism of Action, Treatment, Side Effects, and Tachyphylaxis. *Frontiers in Psychiatry*. 2021; 12: 682868. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682868>.
21. Ueda R., Kataoka H. The potential of the antiplatelet agent ticagrelor as a new antibacterial agent. *Revista Médica de Risaralda*. 2023; 29(1): 147-156. <https://doi.org/10.22517/25395203.25126>.
22. Jean S-S., Hsueh S-C, Hwang J-J, Hsueh P-R. Ticagrelor: A promising role in preventing multi-organ failure among patients with sepsis due to resistant gram-positive cocci. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2019; 52: 513–515. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.06.0044>.
23. Mehboob S., Parween S., Saleem D., Tabussum S. In vitro interaction studies of levocetirizine with cimetidine. *IJBPAS*. 2019; 8: 518-527.
24. Kruszewska H., Zareba T., Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic medical preparations. *Poloniae Pharmaceutica*. 2012; 69(6): 1368-1371.
25. Numata, M., Kandasamy P., Voelker D.R. The anti-inflammatory and antiviral properties of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Immunological Reviews*. 2023; 317(1): 166-186. <https://doi.org/10.1111/imr.13207>.

References

1. Opal S.M. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Critical Care*. 2016; 20: 1-3. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1549-1>.
2. Silva, A., Silva, P.M. Non-Antibiotic Compounds: The Activity of the NSAID Diclofenac on Bacteria – a review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2018; 7: 340–351. <https://doi.org/10.20546/IJCMAS.2018.712.042>.

3. Nugrahani I., Herawati D., Wibowo M.S. The Benefits and Challenges of Antibiotics-non-steroidal anti-inflammatory drugs non-covalent reaction *Molecules*. 2023; 28(9): 3672. <https://doi.org/10.3390/molecules28093672>.
4. Chockattu S. J., Deepak B.S., Goud K.M. Comparison of anti-bacterial efficiency of ibuprofen, diclofenac, and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in an endodontic model: an in vitro study. *Journal of conservative dentistry*. 2018; 21(1): 80-84. https://doi.org/10.4103/JCD.JCD_349_16.
5. Razavi B.M., Fazly Bazzaz B.S. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019; 38(6): 991-1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-44>.
6. Barbarossa A., Rosato A., Corbo F., Clodoveo M. L., Fracchiolla G., Carrieru A., Carocci A. Non-antibiotic drug repositioning as an alternative antimicrobial approach. *Antibiotics*. 2022; 11(6): 816. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060816>.
7. Ivanov D.G., Afonkina E. A., Lysenko Y. N., Khromov R. N., Nikiforov A. S., Subbotina S. N., Sitnikov D. K.. Preclinical screening for the efficacy and safety of k-opiate analgesics based on their neurotoxic profile. *Medline.ru*. 2023; 24: 166-175 (in Russian).
8. Ceccato A. Safety considerations of current drug treatment strategies for nosocomial pneumonia / A. Ceccato, P. Di Giannatale, S. Nogas, A. Torres // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2021. – Vol. 20. - № 2. – pp. 181–190. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1857362>.
9. Anderson D.B., Shaheed C.A. Medications for treating low back pain in adults. Evidence for the use of paracetamol, opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, muscle relaxants, antibiotics and antidepressants. An Overview for Musculoskeletal Clinicians. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2022; 52(7): 425–431. <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2022.10788>.

10. Altice F.L., Azbel L., Stone J., Brooks-Pollock E., Smyrnov P., Dvoriak S. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *The Lancet*. 2016; 388(10050): 1228–1248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30856-X).
11. Abdel Shaheed C., Beardsley J., Day R.O., McLachlan A. J. Immunomodulatory effects of pharmaceutical opioids and antipyretic analgesics: Mechanisms and relevance to infection. *British Pharmacological Society Journals*. 2022; 88(7): 3114–3131. <https://doi.org/10.1111/bcp.15281>.
12. Racz B., Spengler G. Repurposing Antidepressants and Phenothiazine Antipsychotics as Efflux Pump inhibitors in Cancer and infectious Diseases. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12(1): 137. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010137>.
13. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial Resistance: A Global Multifaceted Phenomenon. *Pathogens and global health*. 2015; 109: 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>.
14. Marinov M., Spengler G. Phenothiazine derivatives of 1, 8-naphthalic anhydride: Synthesis, characterization and antimicrobial studies. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2023; 198(2): 128-136. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010137>.
15. Andersson J.A., Fitts E.C., Kirtley M.L. New role for FDA-approved drugs in combating antibiotic-resistant bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016; 60: 3717–3729. <https://doi.org/10.1128/aac.00326>.
16. Caldara M., Graziano S., Gulli M. Off-target effects of neuroleptics and antidepressants on *saccharomyces cerevisiae*. *Toxicological Sciences*. 2017; 156: 538–548. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx007>.
17. Ait Chait Y., Mottawea W., Tompkins T.A., Hammani R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Scientific reports*. 2020; 10: 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74934-9>.

18. Dalhoff A. Are antibacterial effects of non-antibiotic drugs random or purposeful because of a common evolutionary origin of bacterial and mammalian targets. *Infection*. 2021; 49(4): 569–589. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01547-9>.
19. Kalayci S., Demirci S., Sahin F. Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms. *Current Psychopharmacology*. 2015; 3: 195–202.
20. Sjostedt P., Enander J., Isung J. Serotonin Reuptake Inhibitors and the Gut Microbiome: Significance of the Gut Microbiome in Relation to Mechanism of Action, Treatment, Side Effects, and Tachyphylaxis. *Frontiers in Psychiatry*. 2021; 12: 682868. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.682868>.
21. Ueda R., Kataoka H. The potential of the antiplatelet agent ticagrelor as a new antibacterial agent. *Revista Médica de Risaralda*. 2023; 29(1): 147-156. <https://doi.org/10.22517/25395203.25126>.
22. Jean S-S., Hsueh S-C, Hwang J-J, Hsueh P-R. Ticagrelor: A promising role in preventing multi-organ failure among patients with sepsis due to resistant gram-positive cocci. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2019; 52: 513–515. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.06.0044>.
23. Mehboob S., Parween S., Saleem D., Tabussum S. In vitro interaction studies of levocetirizine with cimetidine. *IJBPAS*. 2019; 8: 518-527.
24. Kruszewska H., Zareba T., Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic medical preparations. *Poloniae Pharmaceutica*. 2012; 69(6): 1368-1371.
25. Numata, M., Kandasamy P., Voelker D.R. The anti-inflammatory and antiviral properties of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Immunological Reviews*. 2023; 317(1): 166-186. <https://doi.org/10.1111/imr.13207>.