

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Медичний факультет
Кафедра хімії та фармації

**СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ В-ЛАКТАМНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІЙ: ХІМІЧНІ ПІДХОДИ ТА МЕХАНІЗМИ
ДІЇ ІНГІБІТОРІВ β -ЛАКТАМАЗ**

**Кваліфікаційна робота
на здобуття ступеня вищої освіти «Бакалавр»**

Виконала: здобувачка групи 343 СКТ
Спеціальності 102 Хімія
Освітньо-професійної програми Хімія
Омелюх Анастасія Андріївна

Керівник: Волкова С.А, кандидатка
хімічних наук, доцентка кафедри хімії
та фармації

Рецензент: Семенченко
О.О., кандидатка технічних наук,
доцентка кафедри хімічних технологій,
експертизи та безпеки харчових
продуктів Херсонського національного
технічного університету

Івано-Франківськ-Херсон,
2025-2026

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	5
1.1 Поняття антибіотикорезистентності та її глобальне значення.....	5
1.2 β -лактамі антибіотики: класифікація та механізм дії.....	9
1.3 Основні механізми резистентності бактерій до β -лактамів.....	11
1.4 Роль β -лактамаз у формуванні стійкості бактерій.....	17
РОЗДІЛ 2 β -ЛАКТАМАЗИ ТА ЇХ ІНГІБІТОРИ.....	19
2.1 Класифікація β -лактамаз.....	19
2.2 Структурні особливості та механізми дії β -лактамаз.....	21
2.3 Хімічна природа інгібіторів β -лактамаз.....	23
2.4 Механізми інгібування β -лактамаз.....	25
2.5 Сучасні інгібітори β -лактамаз та їх ефективність.....	27
РОЗДІЛ 3 СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	31
3.1 Комбінована терапія β -лактамів з інгібіторами.....	31
3.2 Розробка нових поколінь антибіотиків.....	34
3.3 Хімічні модифікації β -лактамних сполук.....	37
3.4 Альтернативні підходи до боротьби з резистентністю.....	39
3.5 Перспективи розвитку антимікробної терапії.....	42
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ТА АНАЛІЗ ДАНИХ.....	47
4.1 Матеріали та методи дослідження.....	47
4.2 Аналіз ефективності інгібіторів β -лактамаз.....	54
4.3 Інтерпретація отриманих результатів.....	58
4.4 Порівняльна оцінка різних підходів.....	65
ВИСНОВКИ.....	70
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	73

ВСТУП

У сучасних умовах розвитку медичної науки та фармацевтичної галузі проблема антибіотикорезистентності набула особливої актуальності та розглядається як одна з ключових загроз глобальній системі охорони здоров'я. Широке та часто нераціональне використання антибактеріальних препаратів призвело до формування стійких штамів мікроорганізмів, які демонструють знижену або повну нечутливість до традиційних методів лікування. Серед різноманітних груп антибіотиків особливе місце займають β -лактамні препарати, що є базою сучасної антимікробної терапії завдяки своїй високій ефективності та відносній безпечності.

Разом з тим, одним із найважливіших механізмів розвитку резистентності до β -лактамних антибіотиків є синтез бактеріями специфічних ферментів – β -лактамаз, здатних інактивувати антибактеріальні препарати шляхом гідролізу β -лактамного кільця. Це призводить до зниження терапевтичної ефективності лікування, збільшення тривалості захворювань та зростання ризику летальних наслідків. Особливо небезпечним є поширення розширеного спектра β -лактамаз, карбапенемаз та інших ферментів, які забезпечують стійкість до найсучасніших антибіотиків.

У відповідь на ці виклики наукова спільнота активно розробляє нові підходи до подолання антибіотикорезистентності. Одним із найбільш перспективних напрямів є створення та застосування інгібіторів β -лактамаз, які здатні блокувати активність ферментів та відновлювати ефективність β -лактамних антибіотиків. Сучасні дослідження зосереджені не лише на вдосконаленні існуючих інгібіторів, але й на розробці нових хімічних сполук із принципово іншими механізмами дії. У цьому контексті особливого значення набуває вивчення молекулярних механізмів взаємодії інгібіторів із ферментами, а також оптимізація їхньої хімічної структури з метою підвищення ефективності та розширення спектра дії.

Актуальність теми обумовлена стрімким зростанням антибіотикорезистентності, зниженням ефективності традиційних антибактеріальних препаратів, а також необхідністю пошуку нових ефективних засобів боротьби з інфекційними захворюваннями. Вивчення хімічних підходів до створення інгібіторів β -лактамаз дозволяє не лише поглибити наукові уявлення про механізми резистентності, але й сприяє розробці інноваційних лікарських засобів.

Метою роботи є комплексне дослідження сучасних стратегій подолання β -лактамною резистентності бактерій з акцентом на хімічні підходи та аналіз механізмів дії інгібіторів β -лактамаз.

Об'єктом дослідження є процес формування та поширення β -лактамною резистентності бактерій у сучасних умовах.

Предметом дослідження виступають хімічні підходи до подолання резистентності та механізми дії інгібіторів β -лактамаз.

Завдання дослідження:

- проаналізувати роль β -лактамних антибіотиків у сучасній медицині та їх механізм дії
 - дослідити основні механізми формування резистентності бактерій до β -лактамів
 - охарактеризувати класифікацію та функціональні особливості β -лактамаз
 - розглянути сучасні хімічні підходи до подолання β -лактамною резистентності
 - проаналізувати механізми дії інгібіторів β -лактамаз різних поколінь
 - визначити проблеми застосування існуючих інгібіторів β -лактамаз у клінічній практиці
 - окреслити перспективні напрями розвитку нових антибактеріальних препаратів та інгібіторів β -лактамаз

У процесі виконання дослідження використано комплекс методів, що забезпечують глибоке та всебічне вивчення проблеми. Теоретичний аналіз

наукових джерел дозволив систематизувати сучасні уявлення про природу β -лактамної резистентності та визначити основні підходи до її подолання. Застосування методу узагальнення забезпечило інтеграцію результатів численних досліджень у єдину концептуальну модель.

Порівняльний підхід дав змогу оцінити ефективність різних класів інгібіторів β -лактамаз та визначити їх переваги й недоліки залежно від спектра дії та механізму інгібування. Використання структурно-функціонального аналізу дозволило встановити взаємозв'язок між хімічною будовою інгібіторів і їх здатністю взаємодіяти з активними центрами ферментів. Особлива увага приділена сучасним підходам молекулярного моделювання, які широко застосовуються у фармацевтичних дослідженнях для прогнозування ефективності нових сполук та оптимізації їхньої структури.

Крім того, у роботі використано аналітичні методи оцінювання ефективності комбінованих антибактеріальних препаратів, що дозволяє визначити їхню роль у сучасній клінічній практиці. Сукупність застосованих методів забезпечує наукову обґрунтованість отриманих результатів та дозволяє сформулювати перспективні напрями подальших досліджень у галузі боротьби з антибіотикорезистентністю.

РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

1.1 Поняття антибіотикорезистентності та її глобальне значення

Антибіотикорезистентність є складним біологічним явищем, яке полягає у здатності мікроорганізмів зберігати життєздатність та розмножуватися навіть за наявності антибактеріальних препаратів, що раніше були ефективними проти них. Це явище формується внаслідок еволюційних змін у бактеріях, які дозволяють їм адаптуватися до дії лікарських засобів. Резистентність може бути як природною, обумовленою видовими особливостями мікроорганізмів, так і набутою, що виникає внаслідок мутацій або горизонтального переносу генетичного матеріалу між бактеріями. Особливу небезпеку становить саме набута резистентність, оскільки вона здатна швидко поширюватися серед різних видів мікроорганізмів [1].

Механізми антибіотикорезистентності є різноманітними та включають інактивацію антибіотиків ферментами, зміну мішеней дії препаратів, зниження проникності клітинної стінки, а також активне виведення лікарських речовин із клітини за допомогою ефлюксних систем. У випадку β -лактамних антибіотиків одним із найбільш поширених механізмів є синтез β -лактамаз, які руйнують β -лактамне кільце антибіотика та роблять його неактивним. Така адаптація дозволяє бактеріям ефективно протистояти навіть високим концентраціям лікарських засобів.

Глобальне значення антибіотикорезистентності обумовлене її стрімким поширенням у всьому світі та значним впливом на систему охорони здоров'я. За останні десятиліття спостерігається суттєве зростання кількості резистентних штамів бактерій, що ускладнює лікування інфекційних захворювань, збільшує тривалість госпіталізації та потребує використання більш дорогих і токсичних препаратів. Особливу загрозу становлять так звані

мультирезистентні та панрезистентні штами, які є стійкими до кількох або навіть до всіх доступних антибіотиків.

Антибіотикорезистентність має не лише медичний, але й соціально-економічний вимір. Вона призводить до зростання витрат на лікування, втрати працездатності населення, підвищення рівня інвалідності та смертності. У багатьох країнах світу ця проблема розглядається як фактор, що може суттєво вплинути на економічну стабільність та розвиток системи охорони здоров'я. Крім того, резистентність знижує ефективність проведення складних медичних втручань, таких як хірургічні операції, трансплантація органів та хіміотерапія, де антибіотики відіграють ключову роль у профілактиці інфекційних ускладнень [2].

Важливим аспектом є те, що антибіотикорезистентність формується не лише у медичній сфері, але й у сільському господарстві, ветеринарії та харчовій промисловості, де антибіотики широко використовуються для профілактики захворювань та стимуляції росту тварин. Це створює додаткові шляхи поширення резистентних бактерій через харчові продукти, воду та навколишнє середовище. Таким чином, проблема набуває міждисциплінарного характеру та потребує комплексного підходу до її вирішення [3].

Сучасні міжнародні організації, зокрема Всесвітня організація охорони здоров'я, розглядають антибіотикорезистентність як одну з найбільших загроз для людства у XXI столітті. Вона може призвести до ситуації, коли звичайні інфекції знову стануть смертельно небезпечними, а ефективність сучасної медицини суттєво знизиться. У зв'язку з цим активно впроваджуються глобальні стратегії боротьби з резистентністю, які включають раціональне використання антибіотиків, розвиток нових лікарських засобів та підвищення обізнаності населення.

Таблиця 1.1 – Основні механізми антибіотикорезистентності бактерій та їх характеристика

Механізм резистентності	Суть механізму	Біохімічна основа	Приклад
Інактивація антибіотика	Руйнування або модифікація антибіотика ферментами	Синтез ферментів (β -лактамази, ацетилтрансферази)	Руйнування пеніцилінів β -лактамазами
Зміна мішені дії	Модифікація структури білків-мішеней антибіотика	Генетичні мутації або придбання нових генів	Зміна пеніцилінзв'язувальних білків (PBP)
Зниження проникності клітини	Обмеження проникнення антибіотика через клітинну стінку	Зміна структури поринових каналів	Зменшення проникнення карбапенемів
Активний ефлюкс	Виведення антибіотика з клітини	Робота транспортних білків (ефлюксні насоси)	Виведення тетрациклінів
Формування біоплівок	Створення захисного шару бактерій	Синтез позаклітинного матриксу	Стійкість бактерій у біоплівках до антибіотиків
Горизонтальний перенос генів	Передача генів резистентності між бактеріями	Плазміди, трансозони, інтегрони	Передача генів β -лактамаз

Поглиблюючи розгляд проблеми антибіотикорезистентності, доцільно підкреслити, що наведені механізми не функціонують ізольовано, а часто реалізуються у комплексі, формуючи так звану багатофакторну стійкість бактерій до антибактеріальних препаратів. У реальних клінічних умовах один і той самий мікроорганізм може одночасно продукувати β -лактамази, змінювати структуру мішеней дії антибіотика та активувати ефлюксні системи, що значно ускладнює терапію інфекційних захворювань. Така комбінована резистентність не лише знижує ефективність окремих лікарських засобів, але й обмежує можливості застосування цілих класів антибіотиків [4]. Особливого значення набуває той факт, що генетичні детермінанти резистентності здатні швидко поширюватися серед бактеріальних популяцій.

Це відбувається завдяки механізмам горизонтального переносу генів, зокрема через плазміди, трансозони та інтегрони, які виступають своєрідними носіями генетичної інформації. Унаслідок цього навіть бактерії, які раніше були чутливими до антибіотиків, можуть набувати стійкості протягом короткого часу. Така здатність до швидкої адаптації є одним із ключових факторів, що визначає глобальний характер проблеми антибіотикорезистентності. Крім того, важливу роль у розвитку стійкості відіграє екологічний аспект. Антибіотики та резистентні бактерії потрапляють у навколишнє середовище через стічні води, відходи медичних закладів та аграрного сектору, що створює сприятливі умови для подальшого поширення генів резистентності. У таких умовах формуються своєрідні резервуари стійких мікроорганізмів, які можуть знову потрапляти до організму людини через воду, харчові продукти або прямий контакт [5].

У сучасній науковій літературі також наголошується на тому, що антибіотикорезистентність змінює підходи до лікування інфекційних захворювань. Якщо раніше застосування стандартних схем терапії було достатнім для досягнення позитивного результату, то сьогодні все частіше виникає необхідність у використанні комбінованих препаратів, підборі індивідуалізованих схем лікування та залученні резервних антибіотиків. Це, у свою чергу, підвищує вартість лікування та збільшує ризик розвитку побічних ефектів.

У цьому контексті особливого значення набуває розробка нових фармакологічних стратегій, спрямованих на подолання резистентності. Одним із найбільш перспективних напрямів є використання інгібіторів β -лактамаз у поєднанні з β -лактамними антибіотиками. Такий підхід дозволяє не лише захистити антибіотик від руйнування, але й відновити його активність щодо резистентних штамів бактерій. Водночас ефективність цього методу залежить від здатності інгібітора взаємодіяти з різними типами β -лактамаз, що обумовлює необхідність подальших досліджень у цій галузі.

1.2 β -лактамі антибіотики: класифікація та механізм дії

β -лактамі антибіотики є однією з найважливіших та найширше застосовуваних груп антибактеріальних препаратів у сучасній медицині, що зумовлено їх високою ефективністю, відносною безпечністю та широким спектром дії. Основою їхньої хімічної структури є β -лактамне кільце, яке визначає фармакологічну активність цих сполук і є ключовим елементом їх взаємодії з бактеріальною клітиною. Саме наявність цього кільця забезпечує здатність антибіотиків впливати на синтез клітинної стінки мікроорганізмів, що є життєво необхідним процесом для їх існування [6].

Класифікація β -лактамних антибіотиків базується на особливостях їх хімічної структури, спектрі антимікробної дії та стійкості до дії β -лактамаз. До основних груп належать пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами. Пеніциліни є історично першими представниками цієї групи і характеризуються високою активністю проти грампозитивних бактерій, хоча з часом були створені їх напівсинтетичні похідні з розширеним спектром дії. Цефалоспорини представлені кількома поколіннями, що відрізняються між собою спектром активності та стійкістю до ферментативного руйнування. Карбапенеми вважаються одними з найпотужніших β -лактамних антибіотиків і застосовуються для лікування тяжких інфекцій, оскільки мають широкий спектр дії та високу стійкість до більшості β -лактамаз. Монобактами характеризуються вузьким спектром дії, переважно проти грамнегативних бактерій, і використовуються у випадках алергії до інших β -лактамів [7].

Механізм дії β -лактамних антибіотиків пов'язаний із порушенням синтезу клітинної стінки бактерій, яка виконує захисну та структурну функцію. Основною мішенню цих препаратів є пеніцилінзв'язувальні білки, що беруть участь у процесі формування пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки. β -лактамі антибіотики імітують природні субстрати цих ферментів і зв'язуються з ними, утворюючи стабільні

комплекси, що блокують їх активність. У результаті цього порушується процес зшивання пептидогліканових ланцюгів, що призводить до ослаблення клітинної стінки, втрати її цілісності та, як наслідок, до лізису бактеріальної клітини [8].

Особливістю дії β -лактамних антибіотиків є їх бактерицидний характер, тобто вони не лише пригнічують ріст бактерій, а й безпосередньо призводять до їх загибелі. Це вигідно відрізняє їх від бактеріостатичних препаратів, які лише гальмують розмноження мікроорганізмів. Ефективність β -лактамів значною мірою залежить від здатності препарату проникати через клітинні оболонки бактерій та досягати достатньої концентрації в зоні інфекції. У грамнегативних бактерій важливу роль відіграють поринові канали, через які антибіотики потрапляють у клітину, тоді як у грампозитивних бактерій доступ до мішеней є більш відкритим.

Водночас ефективність β -лактамних антибіотиків суттєво обмежується розвитком механізмів резистентності. Найбільш поширеним серед них є синтез β -лактамаз, які руйнують β -лактамне кільце і роблять антибіотик неактивним. Крім того, бактерії можуть змінювати структуру пеніцилінзв'язувальних білків, знижуючи їх афінність до антибіотиків, або зменшувати проникність клітинної оболонки. Ці фактори зумовлюють необхідність постійного вдосконалення β -лактамних препаратів та розробки нових стратегій їх застосування [9].

Сучасні дослідження у цій галузі спрямовані на створення нових похідних β -лактамних антибіотиків із підвищеною стійкістю до ферментативного руйнування, а також на комбінування їх із інгібіторами β -лактамаз. Такий підхід дозволяє значно підвищити ефективність лікування інфекцій, спричинених резистентними штамами бактерій. Таким чином, β -лактамні антибіотики залишаються основою сучасної антимікробної терапії, незважаючи на зростання рівня резистентності, а їх подальший розвиток є важливим напрямом фармацевтичної науки.

Таблиця 1.2 – Класифікація β -лактамних антибіотиків та їх характеристика

Клас антибіотиків	Основні представники	Спектр дії	Стійкість до β -лактамаз	Особливості
Пеніциліни	Бензилпеніцилін, амоксицилін, ампіцилін	Переважаю грампозитивні бактерії, частково грамнегативні	Низька (крім захищених форм)	Перші відкриті антибіотики, широко застосовуються
Цефалоспорины	Цефазолін, цефтріаксон, цефепім	Широкий спектр, залежить від покоління	Вища, ніж у пеніциліні	Поділяються на покоління з різною активністю
Карбапенеми	Іміпенем, меропенем	Дуже широкий спектр, включаючи резистентні штами	Висока	Використовуються при тяжких інфекціях
Монобактами	Азтреонам	Переважаю грамнегативні бактерії	Висока	Мають вузький спектр дії
Захищені β -лактами	Амоксицилін/клавуланат	Розширений спектр	Дуже висока	Містять інгібітор β -лактамаз

Продовжуючи аналіз β -лактамних антибіотиків, важливо зазначити, що їх ефективність у клінічній практиці визначається не лише спектром антимікробної дії, але й фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. Зокрема, для цієї групи препаратів характерна залежність ефективності від часу, протягом якого концентрація антибіотика перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію для конкретного збудника. Це обумовлює необхідність дотримання певного режиму дозування, який забезпечує стабільний рівень діючої речовини в організмі [10].

У сучасній медичній практиці значна увага приділяється оптимізації використання β -лактамних антибіотиків з урахуванням чутливості мікроорганізмів. Це пов'язано з тим, що надмірне або нераціональне

застосування препаратів цієї групи сприяє швидкому розвитку резистентності. У відповідь на це впроваджуються принципи антимікробної стюардшип-програми, які передбачають раціональний вибір антибіотика, оптимізацію дозування та тривалості лікування [11].

Разом із тим, суттєвою проблемою залишається зниження ефективності навіть найсучасніших β -лактамних антибіотиків через поширення ферментативної інактивації. У зв'язку з цим значного поширення набули комбіновані препарати, що містять β -лактамний антибіотик у поєднанні з інгібітором β -лактамаз. Такий підхід дозволяє захистити активну речовину від руйнування та розширити спектр її дії. Водночас ефективність цих комбінацій значною мірою залежить від типу β -лактамаз, які продукує бактерія, оскільки не всі інгібітори однаково ефективні проти різних класів ферментів.

Не менш важливим є аспект проникнення антибіотиків у тканини та біологічні рідини організму. Деякі β -лактамні препарати здатні добре проникати через гематоенцефалічний бар'єр, що робить їх ефективними при лікуванні менінгітів, тоді як інші характеризуються обмеженим розподілом. Це також враховується при виборі препарату залежно від локалізації інфекційного процесу [12].

У сучасних дослідженнях значна увага приділяється вдосконаленню хімічної структури β -лактамних антибіотиків з метою підвищення їх стійкості до β -лактамаз та розширення спектра дії. Зокрема, модифікація бічних ланцюгів молекули дозволяє змінювати фармакологічні властивості препарату, покращувати його проникність у бактеріальну клітину та знижувати чутливість до ферментативного руйнування. Це відкриває нові перспективи у створенні більш ефективних антибактеріальних засобів. β -лактамні антибіотики характеризуються наявністю у своїй структурі реакційно здатного чотиричленного амідного циклу, відомого як β -лактамне кільце (C-3H-5NO).

Саме ця структурна особливість визначає їх біологічну активність, оскільки забезпечує взаємодію з пеніцилінзв'язувальними білками бактерій.

Хімічно β -лактамне кільце є циклічним амідом, що містить напружений зв'язок, який легко піддається гідролізу під дією ферментів β -лактамаз. Особливістю β -лактамного кільця є його висока напруженість, зумовлена малим розміром циклу, що призводить до відхилення валентних кутів від оптимальних значень. Це підвищує реакційну здатність карбонільної групи та полегшує нуклеофільну атаку, яка лежить в основі механізму дії як антибіотиків, так і ферментів β -лактамаз.

1.3 Основні механізми резистентності бактерій до β -лактамів

Резистентність бактерій до β -лактамних антибіотиків є складним багаторівневим процесом, який формується внаслідок еволюційної адаптації мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів. Вона ґрунтується на здатності бактерій змінювати свої структурні та функціональні властивості таким чином, щоб уникнути впливу лікарських засобів, зберігаючи при цьому життєздатність і здатність до розмноження. У контексті β -лактамів ці механізми мають особливе значення, оскільки дана група антибіотиків є однією з основних у клінічній практиці [13].

Одним із ключових механізмів резистентності є ферментативна інактивація антибіотиків, яка реалізується шляхом синтезу β -лактамаз. Ці ферменти здатні гідролізувати β -лактамне кільце, що є основним структурним елементом антибіотика, внаслідок чого препарат втрачає свою активність. β -лактамази відрізняються між собою за спектром дії, структурою та механізмом каталізу, що обумовлює різний рівень стійкості бактерій до різних класів β -лактамних антибіотиків. Особливо небезпечними є ферменти розширеного спектра дії, а також карбапенемази, які здатні інактивувати навіть найбільш потужні сучасні препарати [14].

Іншим важливим механізмом є зміна мішеней дії антибіотиків, зокрема пеніцилінзв'язувальних білків. У результаті генетичних мутацій або набуття нових генів структура цих білків змінюється таким чином, що їх афінність до

β -лактамних антибіотиків значно знижується. Це означає, що навіть за наявності високих концентрацій препарату зв'язування з мішенню є недостатнім для реалізації антибактеріального ефекту. Такий механізм характерний для ряду клінічно значущих патогенів і суттєво ускладнює лікування інфекцій [15].

Важливу роль у формуванні резистентності відіграє також зниження проникності клітинної оболонки бактерій. У грамнегативних мікроорганізмів проникнення β -лактамних антибіотиків відбувається через спеціальні білкові канали, так звані порини.

Крім того, значне значення має активний транспорт антибіотиків із клітини, який здійснюється за допомогою ефлюксних систем. Ці транспортні білки здатні виводити антибактеріальні препарати за межі клітини, знижуючи їх внутрішньоклітинну концентрацію до рівня, недостатнього для пригнічення життєдіяльності бактерій. Хоча цей механізм більш характерний для інших класів антибіотиків, у поєднанні з іншими факторами він може відігравати роль і у формуванні стійкості до β -лактамів [16].

Окремо слід відзначити здатність бактерій утворювати біоплівки, які являють собою складні багатоклітинні структури, занурені у позаклітинний матрикс. У складі біоплівок бактерії значно менш чутливі до дії антибіотиків, оскільки обмежується проникнення лікарських засобів, а також змінюється метаболічна активність клітин. Це створює додаткові труднощі у лікуванні хронічних інфекцій та інфекцій, пов'язаних із медичними імплантатами.

Не менш важливим фактором є горизонтальний перенос генів резистентності, який забезпечує швидке поширення стійкості серед бактеріальних популяцій. Передача генетичного матеріалу може відбуватися через плазміди, трансозони та інші мобільні генетичні елементи, що дозволяє бактеріям швидко адаптуватися до нових умов середовища. Унаслідок цього навіть відносно рідкісні механізми резистентності можуть швидко набувати глобального поширення [17].

Таблиця 1.3 – Основні механізми резистентності бактерій до β -лактамних антибіотиків

Механізм резистентності	Суть механізму	Молекулярна основа	Вплив на ефективність β -лактамів	Приклади
Ферментативна інактивація	Руйнування β -лактамного кільця антибіотика	Синтез β -лактамаз різних класів	Повна втрата активності препарату	ESBL, карбапенемази
Зміна мішеней дії	Зниження афінності пеніцилінзв'язувальних білків	Мутації або набуття нових генів RBP	Зниження ефективності зв'язування	MRSA
Зниження проникності	Обмеження проникнення антибіотика в клітину	Зміна або втрата поринових каналів	Зменшення внутрішньоклітинної концентрації	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Активний ефлюкс	Виведення антибіотика з клітини	Робота ефлюксних насосів	Зниження концентрації препарату	<i>Enterobacter</i> spp.
Формування біоплівки	Захист бактерій у матриксі	Синтез позаклітинних полімерів	Зниження доступності антибіотика	Хронічні інфекції
Горизонтальний перенос генів	Передача генів резистентності	Плазміди, трансозони, інтегриони	Швидке поширення резистентності	Різні види бактерій

Поглиблюючи аналіз наведених у таблиці механізмів, доцільно підкреслити, що резистентність бактерій до β -лактамних антибіотиків формується як результат складної взаємодії різних молекулярних процесів, які здатні взаємно підсилювати один одного. У клінічній практиці найчастіше спостерігається не ізольована дія окремого механізму, а їх поєднання, що призводить до формування високорезистентних штамів мікроорганізмів. Така багаторівнева стійкість значно ускладнює підбір ефективної антибактеріальної терапії та знижує її результативність [18].

Особливу роль у цьому процесі відіграє ферментативна інактивація β -лактамів, яка є домінуючим механізмом резистентності серед багатьох клінічно значущих бактерій. Вироблення β -лактамаз різних класів забезпечує здатність мікроорганізмів інактивувати широкий спектр антибіотиків, включаючи препарати останніх поколінь. При цьому постійне удосконалення

ферментів, зокрема поява розширеного спектра β -лактамаз та карбапенемаз, свідчить про високий адаптаційний потенціал бактерій та їх здатність швидко реагувати на фармакологічний тиск [19].

Не менш важливим є механізм зміни мішеней дії, який дозволяє бактеріям уникати взаємодії з антибіотиком без необхідності його руйнування. У цьому випадку навіть за відсутності ферментативної інактивації препарат втрачає ефективність через зниження афінності до пеніцилінзв'язувальних білків. Така стратегія є енергетично вигідною для бактерій і часто поєднується з іншими механізмами, що підвищує рівень резистентності.

Зниження проникності клітинної оболонки та активний ефлюкс виконують допоміжну, але надзвичайно важливу функцію у формуванні стійкості. Вони забезпечують контроль над внутрішньоклітинною концентрацією антибіотика, знижуючи його ефективність ще до взаємодії з мішенню. У грамнегативних бактерій ці механізми мають особливо велике значення через складну будову клітинної стінки, яка вже сама по собі є бар'єром для проникнення лікарських засобів [20].

Формування біоплівки створює додатковий рівень захисту, який ускладнює не лише проникнення антибіотиків, але й робить бактерії менш чутливими через зміну їх метаболічної активності. У таких умовах навіть високі концентрації препаратів можуть виявлятися неефективними, що сприяє хронізації інфекційного процесу. Це особливо актуально для інфекцій, пов'язаних із медичними пристроями, де біоплівки відіграють ключову роль. Окремої уваги заслуговує горизонтальний перенос генів, який забезпечує швидке розповсюдження резистентності серед бактеріальних популяцій. Завдяки цьому механізму навіть локальні випадки стійкості можуть трансформуватися у глобальну проблему протягом короткого часу. Це підкреслює необхідність контролю за поширенням резистентних штамів та впровадження ефективних заходів біобезпеки [21].

1.4 Роль β -лактамаз у формуванні стійкості бактерій

β -лактамази відіграють ключову роль у формуванні резистентності бактерій до β -лактамних антибіотиків і є одним із найважливіших факторів, що обмежують ефективність сучасної антимікробної терапії. Ці ферменти синтезуються бактеріальними клітинами у відповідь на дію антибіотиків та забезпечують їх інактивацію шляхом гідролізу β -лактамного кільця, яке є критично необхідним для антибактеріальної активності препаратів. У результаті цього процесу антибіотик втрачає здатність взаємодіяти з пеніцилінзв'язувальними білками, що призводить до повної або часткової втрати його терапевтичного ефекту [22].

Формування β -лактамаз є результатом як природної еволюції бактерій, так і впливу антропогенних факторів, зокрема широкого використання антибіотиків у медицині, ветеринарії та сільському господарстві. Спочатку ці ферменти мали вузьку специфічність і забезпечували захист лише від окремих груп β -лактамних антибіотиків, однак з часом унаслідок мутацій та генетичних перебудов сформувалися нові варіанти β -лактамаз із розширеним спектром дії. Сучасні ферменти здатні інактивувати широкий спектр препаратів, включаючи цефалоспорини, карбапенеми та інші високоефективні антибіотики [23].

Значною проблемою є різноманітність β -лактамаз, яка визначається їх структурними та функціональними особливостями. Вони відрізняються за механізмом дії, спектром субстратів та чутливістю до інгібіторів. Деякі з них мають сериновий активний центр і здійснюють гідроліз шляхом утворення ковалентного комплексу з антибіотиком, тоді як інші належать до металозалежних ферментів і використовують іони металів для каталізу реакції. Така різноманітність ускладнює розробку універсальних інгібіторів і потребує індивідуального підходу до створення лікарських засобів.

Особливу небезпеку становлять β -лактамази розширеного спектра дії, які здатні руйнувати сучасні цефалоспорини, а також карбапенемази, що

інактивують карбапенеми – препарати, які часто використовуються як засоби останньої лінії терапії. Поява таких ферментів значно обмежує можливості лікування важких інфекцій і підвищує ризик несприятливих клінічних наслідків. У багатьох випадках це призводить до необхідності застосування альтернативних, менш ефективних або більш токсичних препаратів [24].

Важливою особливістю β -лактамаз є їх здатність швидко поширюватися серед бактеріальних популяцій. Гени, що кодують ці ферменти, часто локалізуються на мобільних генетичних елементах, таких як плазміди та трансозони, що забезпечує їх передачу між різними видами бактерій. Унаслідок цього навіть поодинокі випадки виникнення резистентності можуть швидко перетворюватися на масштабну проблему, охоплюючи різні регіони та медичні заклади [25].

Крім того, β -лактамази часто діють у поєднанні з іншими механізмами резистентності, такими як зміна проникності клітинної оболонки або активний ефлюкс. Це призводить до формування складних систем захисту, які значно підвищують рівень стійкості бактерій. У таких умовах навіть застосування комбінованих препаратів може бути недостатньо ефективним, що підкреслює складність боротьби з антибіотикорезистентністю.

У відповідь на поширення β -лактамаз розробляються спеціальні інгібітори, які здатні блокувати їх активність і відновлювати ефективність β -лактамних антибіотиків. Однак постійна еволюція ферментів призводить до появи нових варіантів, стійких до дії існуючих інгібіторів, що зумовлює необхідність безперервного вдосконалення фармакологічних підходів.

Продовжуючи аналіз ролі β -лактамаз у формуванні резистентності бактерій, доцільно зазначити, що ці ферменти не лише забезпечують інактивацію антибіотиків, але й формують основу для подальшої еволюції бактеріальних популяцій. Постійний селективний тиск, спричинений застосуванням антибактеріальних препаратів, стимулює виникнення нових варіантів β -лактамаз із розширеними функціональними можливостями. У результаті цього процесу відбувається поступове ускладнення механізмів

резистентності, що значно знижує ефективність навіть сучасних лікарських засобів [26].

Таблиця 1.4 – Основні типи β -лактамаз та їх роль у формуванні резистентності бактерій

Тип β -лактамаз	Характеристика	Спектр дії	Чутливість до інгібіторів	Клінічне значення
Пеніцилінази	Гідролізують переважно пеніциліни	Вузький	Чутливі до класичних інгібіторів	Поширені серед грампозитивних бактерій
Цефалоспоринази (AmpC)	Активні проти цефалоспоринів	Розширений	Слабо чутливі або нечутливі	Часто викликають госпітальні інфекції
ESBL	Гідролізують цефалоспорини III покоління	Широкий	Частково чутливі	Значна клінічна проблема
Карбапенемази	Руйнують карбапенеми	Дуже широкий	Переважно нечутливі	Високий рівень резистентності
Метало- β -лактамази	Містять іони металів у активному центрі	Дуже широкий	Нечутливі до класичних інгібіторів	Надзвичайно небезпечні
Оксацилінази (OXA)	Гідролізують оксацилін та карбапенеми	Середній–широкий	Варіабельна чутливість	Поширені у <i>Acinetobacter</i>

Особливо важливим є те, що β -лактамази можуть діяти не ізольовано, а у поєднанні з іншими механізмами стійкості. У таких випадках бактерії набувають багаторівневої захисної системи, яка включає як ферментативну інактивацію, так і обмеження проникнення антибіотика або його активне виведення з клітини. Це створює умови, за яких навіть застосування високих

доз препаратів або комбінованої терапії не гарантує досягнення необхідного терапевтичного ефекту [27].

Значну увагу слід приділити також генетичній мобільності β -лактамаз. Гени, що кодують ці ферменти, часто локалізуються на плазмідах, які здатні передаватися між бактеріями різних видів. Така передача відбувається шляхом кон'югації, трансформації або трансдукції, що забезпечує швидке поширення резистентності у популяціях мікроорганізмів. Унаслідок цього виникають так звані мультирезистентні штами, які становлять особливу небезпеку для системи охорони здоров'я.

Крім того, слід враховувати, що активність β -лактамаз може варіювати залежно від умов середовища, зокрема від концентрації антибіотика, рівня експресії генів та фізіологічного стану бактеріальної клітини. У деяких випадках спостерігається індукована експресія ферментів, коли їх синтез активується лише у присутності антибіотика. Це дозволяє бактеріям економити енергетичні ресурси та водночас швидко реагувати на зміну умов середовища.

У сучасній фармакології важливим напрямом є створення нових інгібіторів β -лактамаз, які здатні ефективно блокувати активність ферментів різних класів. Однак складність полягає у високій варіабельності β -лактамаз та їх здатності до швидкої мутації, що призводить до появи форм, нечутливих до існуючих інгібіторів. Це обумовлює необхідність постійного пошуку нових хімічних рішень та вдосконалення існуючих препаратів.

Висноки до розділу 1

У першому розділі дипломної роботи здійснено комплексний теоретичний аналіз проблеми антибіотикорезистентності, яка на сучасному етапі розвитку медицини розглядається як одна з найсерйозніших загроз глобальній системі охорони здоров'я. Встановлено, що резистентність мікроорганізмів формується внаслідок еволюційних змін та адаптаційних механізмів бактерій, які дозволяють їм зберігати життєздатність навіть за умов дії антибактеріальних препаратів. Особливу небезпеку становить набута

резистентність, що швидко поширюється серед бактеріальних популяцій за рахунок горизонтального переносу генів.

У ході дослідження визначено, що β -лактамі антибіотики займають провідне місце у сучасній антимікробній терапії завдяки своїй високій ефективності та відносній безпечності. Їх механізм дії базується на порушенні синтезу клітинної стінки бактерій шляхом інгібування пеніцилінзв'язувальних білків, що призводить до лізису бактеріальної клітини. Хімічною основою активності цих препаратів є β -лактамне кільце, яке характеризується високою реакційною здатністю внаслідок напруженості структури та здатності до гідролізу.

Проаналізовано основні механізми формування резистентності бактерій до β -лактамічних антибіотиків, серед яких ключову роль відіграє ферментативна інактивація препаратів за допомогою β -лактамаз. Крім того, встановлено значення таких механізмів, як зміна мішеней дії антибіотиків, зниження проникності клітинної оболонки, активний ефлюкс та формування біоплівки. Визначено, що у реальних умовах ці механізми часто поєднуються, формуючи багаторівневу систему стійкості, що суттєво ускладнює процес лікування інфекційних захворювань.

Особливу увагу приділено ролі β -лактамаз як основного фактора формування стійкості бактерій до β -лактамічних антибіотиків. Встановлено, що різноманітність цих ферментів, їх структурні особливості та здатність до швидкої еволюції зумовлюють високу ефективність інактивації антибіотиків, включаючи препарати останніх поколінь. Підкреслено, що гени β -лактамаз часто локалізуються на мобільних генетичних елементах, що сприяє їх швидкому поширенню серед різних видів бактерій.

РОЗДІЛ 2 β -ЛАКТАМАЗИ ТА ЇХ ІНГІБІТОРИ

2.1 Класифікація β -лактамаз

Класифікація β -лактамаз є важливим етапом у розумінні механізмів антибіотикорезистентності, оскільки дозволяє систематизувати різноманітні ферменти за їх структурними, функціональними та біохімічними характеристиками. Значна різноманітність β -лактамаз обумовлена їх здатністю до швидкої еволюції та адаптації під впливом антибактеріальних препаратів, що призводить до появи нових варіантів із розширеним спектром дії. У сучасній науковій практиці застосовуються кілька підходів до класифікації цих ферментів, серед яких найбільш поширеними є молекулярна класифікація та функціональна класифікація.

Молекулярна класифікація ґрунтується на особливостях амінокислотної послідовності та структури активного центру ферментів. Відповідно до цього підходу β -лактамази поділяються на кілька класів, які відрізняються між собою механізмом каталізу та типом активного центру. Одні ферменти мають сериновий активний центр, що бере участь у гідролізі β -лактамного кільця шляхом утворення ковалентного проміжного комплексу, тоді як інші є металозалежними та використовують іони металів, найчастіше цинку, для здійснення каталізу. Така відмінність визначає не лише механізм дії ферментів, але й їх чутливість до різних інгібіторів, що має важливе значення для розробки лікарських засобів [28].

Функціональна класифікація базується на спектрі субстратів, які здатні гідролізувати β -лактамази, а також на їх чутливості до інгібіторів. У цьому випадку ферменти групуються залежно від того, які саме β -лактамні антибіотики вони інактивують, наприклад пеніциліни, цефалоспорини або карбапенеми. Особливу увагу приділяють ферментам розширеного спектра дії, які здатні руйнувати сучасні цефалоспорини, а також карбапенемазам, що інактивують препарати останньої лінії терапії. Такий підхід є більш

орієнтованим на клінічну практику, оскільки дозволяє оцінити потенційну ефективність антибіотиків у лікуванні інфекцій.

Важливим аспектом є те, що молекулярна та функціональна класифікації взаємодоповнюють одна одну і разом формують цілісне уявлення про різноманітність β -лактамаз. Молекулярний підхід дозволяє глибше зрозуміти механізм дії ферментів та їх еволюційне походження, тоді як функціональний підхід забезпечує практичну оцінку їх впливу на ефективність антибактеріальної терапії. Це особливо важливо в умовах постійного зростання резистентності, коли необхідно швидко визначати тип ферменту та підбирати відповідне лікування [3].

Слід також зазначити, що сучасні β -лактамази характеризуються високою генетичною варіабельністю, що зумовлює появу численних підтипів навіть у межах одного класу. Ці варіації можуть впливати на спектр дії ферменту, його активність та чутливість до інгібіторів. Унаслідок цього класифікація β -лактамаз постійно уточнюється та доповнюється новими даними, що відображає динамічний характер розвитку цієї галузі.

У контексті клінічної практики класифікація β -лактамаз має не лише теоретичне, але й прикладне значення. Вона дозволяє прогнозувати ефективність антибіотиків, визначати доцільність використання інгібіторів β -лактамаз та обирати оптимальні схеми лікування. Крім того, класифікація є основою для розробки нових фармакологічних підходів, спрямованих на подолання резистентності та підвищення ефективності антибактеріальної терапії [1].

Продовжуючи розгляд класифікації β -лактамаз, важливо зазначити, що наведені класи не є статичними категоріями, а постійно розширюються у зв'язку з відкриттям нових варіантів ферментів. Еволюційна динаміка β -лактамаз зумовлює появу численних підтипів навіть у межах одного класу, які можуть відрізнятися за субстратною специфічністю, каталізаторною активністю та чутливістю до інгібіторів. Це ускладнює не лише їх

класифікацію, але й практичне застосування знань про них у клінічній медицині [2].

Таблиця 2.1 – Класифікація β -лактамаз за молекулярними та функціональними ознаками

Клас (за Ambler)	Тип активного центру	Основні представник и	Спектр дії	Чутливість до інгібіторів	Відповідність функціональним групам
Клас А	Сериновий	TEM, SHV, CTX-M	Пеніциліни, цефалоспорины	Чутливі до клавуланової кислоти	ESBL
Клас В	Метало- β -лактамази (Zn^{2+})	NDM, VIM, IMP	Дуже широкий, включаючи карбапенеми	Нечутливі до класичних інгібіторів	Карбапенемази
Клас С	Сериновий	AmpC	Цефалоспорини	Слабо чутливі	Цефалоспоринази
Клас D	Сериновий	OXA-типи	Пеніциліни, карбапенеми	Варіабельна чутливість	Оксацилінази

Особливу увагу слід приділити взаємозв'язку між молекулярною будовою β -лактамаз і їх функціональними властивостями. Наприклад, ферменти класу А, які мають сериновий активний центр, демонструють високу ефективність у гідролізі пеніцилінів та цефалоспоринів, проте можуть бути інгібовані класичними інгібіторами. Натомість метало- β -лактамази класу В, що використовують іони цинку для каталізу, характеризуються значно ширшим спектром дії та стійкістю до більшості інгібіторів, що робить їх особливо небезпечними у клінічному контексті. Така різниця у механізмах дії визначає необхідність розробки специфічних інгібіторів, спрямованих на окремі класи ферментів [3].

Крім того, слід враховувати, що функціональна класифікація β -лактамаз має безпосереднє практичне значення, оскільки дозволяє прогнозувати ефективність антибактеріальних препаратів у конкретних клінічних ситуаціях. Знання про те, до якого класу належить фермент, дає змогу обрати оптимальну

терапевтичну стратегію, зокрема визначити доцільність застосування комбінованих препаратів, що містять інгібітори β -лактамаз. Водночас швидка ідентифікація типу ферменту залишається складним завданням, що потребує використання сучасних методів лабораторної діагностики [4].

Не менш важливим є аспект географічного та епідеміологічного поширення різних типів β -лактамаз. У різних регіонах світу домінують різні класи ферментів, що пов'язано з особливостями використання антибіотиків, рівнем розвитку системи охорони здоров'я та іншими факторами. Це обумовлює необхідність локального моніторингу резистентності та адаптації терапевтичних підходів до конкретних умов.

У сучасних умовах класифікація β -лактамаз відіграє ключову роль у розробці нових фармакологічних стратегій. Вона дозволяє визначити цільові напрямки для створення інгібіторів, спрямованих на конкретні класи ферментів, а також сприяє вдосконаленню існуючих препаратів. Зокрема, розуміння структурних особливостей активного центру β -лактамаз є основою для раціонального дизайну нових молекул, здатних ефективно блокувати їх активність [5].

2.2 Структурні особливості та механізми дії β -лактамаз

β -лактамази є ферментами бактеріального походження, структура яких безпосередньо визначає їх функціональні властивості та здатність інактивувати β -лактамі антибіотики. Вивчення їх просторової організації, активного центру та механізмів каталізу має ключове значення для розуміння процесів антибіотикорезистентності та розробки ефективних інгібіторів. Незважаючи на значну різноманітність β -лактамаз, їх структурні особливості можна умовно поділити на дві великі групи відповідно до типу активного центру та механізму дії [6].

Ферменти першої групи характеризуються наявністю серинового залишку в активному центрі, який відіграє вирішальну роль у процесі гідролізу β -лактамного кільця. У таких ферментах відбувається нуклеофільна атака гідроксильної групи серину на карбонільний атом β -лактамного кільця антибіотика. Це призводить до утворення ковалентного ацильного комплексу між ферментом і субстратом, після чого відбувається його гідроліз і вивільнення інактивованого антибіотика. Такий механізм забезпечує високу швидкість реакції та ефективність інактивації широкого спектра β -лактамних препаратів. Структурна організація активного центру цих ферментів включає кілька амінокислотних залишків, які стабілізують перехідний стан та сприяють правильному позиціонуванню субстрату [7].

Іншу групу становлять метало- β -лактамази, які містять у своєму активному центрі іони металів, найчастіше цинку. У цих ферментах механізм дії принципово відрізняється, оскільки гідроліз β -лактамного кільця відбувається за участю активованої молекули води, яка виступає як нуклеофіл. Іони металу забезпечують стабілізацію негативного заряду перехідного стану та підвищують реакційну здатність води. Такий механізм дозволяє ефективно інактивувати навіть ті антибіотики, які є стійкими до дії серинових β -лактамаз, зокрема карбапенеми. Саме тому метало- β -лактамази становлять особливу загрозу для сучасної медицини.

Структурні особливості β -лактамаз визначають їх субстратну специфічність та чутливість до інгібіторів. Зміни у будові активного центру, навіть незначні, можуть призводити до суттєвого розширення спектра дії ферменту або зниження ефективності інгібіторів. Наприклад, мутації в області, що відповідає за зв'язування субстрату, можуть дозволити ферменту гідролізувати нові класи антибіотиків. Це свідчить про високий рівень адаптивності β -лактамаз і пояснює швидке поширення нових варіантів резистентності.

Крім активного центру, важливу роль відіграє загальна конформація ферменту, яка забезпечує стабільність його структури та оптимальні умови для

взаємодії з субстратом. Багато β -лактамаз мають специфічні домени або структурні елементи, які беруть участь у розпізнаванні антибіотика та сприяють його правильному позиціонуванню в активному центрі. Це забезпечує високу селективність і ефективність каталізу [8].

Таблиця 2.2 – Структурні особливості та механізми дії β -лактамаз

Тип β -лактамаз	Структурні особливості	Активний центр	Механізм дії	Спектр активності	Чутливість до інгібіторів
Серинові β -лактамази (класи А, С, D)	Білкова структура з консервативними амінокислотними залишками	Сериновий залишок	Утворення ковалентного ацильного комплексу з антибіотиком та його гідроліз	Пеніциліни, цефалоспорины, частково карбапенеми	Чутливі або частково чутливі
Метало- β -лактамази (клас В)	Наявність іонів металів (Zn^{2+}) у структурі	Метал-іонний центр	Активація молекули води та гідроліз β -лактамного кільця	Дуже широкий, включаючи карбапенеми	Нечутливі до класичних інгібіторів
ESBL	Модифіковані ферменти класу А	Сериновий	Гідроліз сучасних цефалоспоринов	Широкий	Частково чутливі
Карбапенемази	Різні структурні типи (А, В, D)	Сериновий або метал-іонний	Інактивація карбапенемів	Дуже широкий	Низька чутливість
AmpC β -лактамази	Хромосомні або плазмідні ферменти	Сериновий	Гідроліз цефалоспоринов	Розширений	Слабо чутливі

Продовжуючи аналіз структурних особливостей та механізмів дії β -лактамаз, доцільно підкреслити, що саме будова активного центру ферменту визначає не лише його каталізаторні властивості, але й здатність взаємодіяти з різними інгібіторами. Просторова організація активного центру, його заряд,

гідрофобність та доступність для субстрату формують умови, за яких відбувається зв'язування β -лактамного антибіотика та подальший гідроліз. Навіть незначні зміни у конфігурації активного центру можуть суттєво впливати на ефективність каталізу, що пояснює швидке виникнення нових варіантів β -лактамаз із розширеним спектром дії [9].

Важливим аспектом є також динамічність структури β -лактамаз, оскільки ці ферменти не є статичними молекулами. Вони здатні змінювати свою конформацію під час взаємодії з субстратом або інгібітором, що дозволяє оптимізувати процес зв'язування та каталізу. Така гнучкість структури підвищує ефективність ферментів і водночас ускладнює розробку лікарських засобів, здатних стабільно блокувати їх активність.

Крім того, слід враховувати, що ефективність дії β -лактамаз залежить від умов мікросередовища, у якому перебуває бактеріальна клітина. Значення мають такі фактори, як рівень експресії ферменту, концентрація антибіотика, наявність кофакторів та фізіологічний стан мікроорганізму. У деяких випадках спостерігається регульована або індукована експресія β -лактамаз, коли їх синтез активується лише за наявності антибіотика, що дозволяє бактеріям ефективно адаптуватися до змін умов середовища.

Особливу увагу в сучасних дослідженнях приділяють взаємодії β -лактамаз з інгібіторами, оскільки саме ця взаємодія лежить в основі сучасних підходів до подолання резистентності. Для серинових β -лактамаз інгібітори часто імітують структуру β -лактамного кільця та утворюють стабільні комплекси з ферментом, блокуючи його активний центр. Натомість для метало- β -лактамаз необхідні принципово інші підходи, пов'язані з хелатуванням іонів металів або модифікацією структури активного центру. Це ще раз підкреслює складність створення універсальних інгібіторів, здатних діяти на всі класи ферментів. У контексті розвитку фармацевтичної науки значний інтерес становить використання методів молекулярного моделювання та структурної біології для дослідження β -лактамаз. Завдяки цим підходам стало можливим отримання детальних моделей ферментів, що дозволяє

прогнозувати їх взаємодію з потенційними лікарськими сполуками та оптимізувати структуру інгібіторів. Це відкриває нові перспективи у створенні ефективних засобів боротьби з антибіотикорезистентністю. Механізм гідролізу β -лактамного кільця сериновими β -лактамазами включає нуклеофільну атаку гідроксильної групи серинового залишку активного центру на карбонільний атом β -лактамного кільця, що призводить до утворення ацильного фермент-субстратного комплексу. Подальший гідроліз цього комплексу супроводжується розривом амідного зв'язку та вивільненням інактивованого антибіотика.

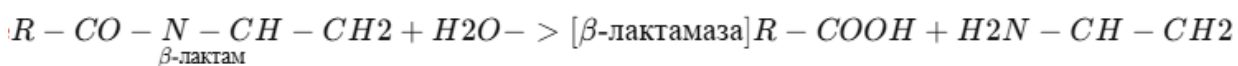


Рис. 2.1. Реакція гідролізу

Гідроліз β -лактамного кільця відбувається за рахунок нуклеофільної атаки молекули води на карбонільний атом циклічного амиду, що призводить до розриву амідного зв'язку та відкриття чотиричленного кільця з утворенням відповідної карбонової кислоти та амінопохідного. У результаті цієї реакції антибіотик втрачає свою біологічну активність.

У випадку метало- β -лактамаз механізм гідролізу відрізняється, оскільки каталіз здійснюється за участю іонів Zn^{2+} , які активують молекулу води, перетворюючи її на сильний нуклеофіл. Це забезпечує ефективне розщеплення β -лактамного кільця навіть у тих випадках, коли серинові ферменти є неефективними.

2.3 Хімічна природа інгібіторів β -лактамаз

Інгібітори β -лактамаз є ключовим елементом сучасної фармакології, спрямованої на подолання антибіотикорезистентності, оскільки саме вони забезпечують відновлення активності β -лактамних антибіотиків у присутності

ферментів, що їх інактивують. Хімічна природа цих сполук визначає їх здатність взаємодіяти з активним центром β -лактамаз, блокувати каталіз і, таким чином, запобігати руйнуванню антибіотика. У сучасній науці інгібітори β -лактамаз представлені кількома основними класами, які відрізняються за будовою, механізмом дії та спектром активності [4].

Перші інгібітори β -лактамаз були структурно подібні до β -лактамних антибіотиків і містили β -лактамне кільце, що дозволяло їм імітувати природний субстрат ферменту. Такі сполуки здатні взаємодіяти з активним центром серинових β -лактамаз і утворювати ковалентні комплекси, що призводять до необоротного або тривалого блокування ферменту. Особливістю цих інгібіторів є їх здатність виступати як так звані «субстратоподібні» молекули, які піддаються атаці з боку ферменту, але замість звичайного гідролізу формують стабільний неактивний комплекс.

Подальший розвиток фармацевтичної хімії призвів до створення інгібіторів, які не містять β -лактамного кільця, але зберігають високу ефективність. Ці сполуки мають більш складну структуру і здатні взаємодіяти з ферментом за рахунок різних типів хімічних зв'язків, включаючи ковалентні та нековалентні взаємодії. Вони можуть утворювати стабільні комплекси з активним центром β -лактамази або змінювати його конфігурацію, що призводить до втрати каталізаторної активності. Такі інгібітори характеризуються більш широким спектром дії та підвищеною стійкістю до ферментативного руйнування.

Особливу групу становлять інгібітори, спрямовані на метало- β -лактамази, які мають принципово інший механізм дії. Оскільки ці ферменти використовують іони металів у процесі каталізу, ефективні інгібітори повинні взаємодіяти з метал-іонним центром, наприклад шляхом його хелатування. Це дозволяє порушити структуру активного центру та блокувати ферментативну активність. Розробка таких сполук є складним завданням, оскільки необхідно забезпечити високу селективність і уникнути впливу на інші металозалежні процеси в організмі людини.

Хімічна структура інгібіторів β -лактамаз тісно пов'язана з їх фармакологічними властивостями, зокрема стабільністю, біодоступністю та здатністю проникати до місця локалізації інфекції. Модифікація функціональних груп молекули дозволяє змінювати її фізико-хімічні характеристики, покращувати розчинність та підвищувати ефективність взаємодії з ферментом. Це є важливим напрямом сучасних досліджень, спрямованих на створення нових поколінь інгібіторів.

Важливою особливістю інгібіторів β -лактамаз є їх використання у складі комбінованих препаратів разом із β -лактамними антибіотиками. Така комбінація дозволяє не лише захистити антибіотик від руйнування, але й розширити спектр його дії на резистентні штами бактерій. Ефективність таких препаратів залежить від сумісності інгібітора та антибіотика, а також від здатності інгібітора діяти на конкретні типи β -лактамаз.

Сучасні тенденції у розробці інгібіторів β -лактамаз спрямовані на створення універсальних сполук, здатних діяти на широкий спектр ферментів, включаючи ті, що мають складну структуру та високу варіабельність. Для цього активно використовуються методи раціонального дизайну лікарських засобів, які базуються на знаннях про структуру ферментів та механізми їх дії. Це дозволяє створювати молекули з оптимальними властивостями та високою ефективністю.

Продовжуючи розгляд хімічної природи інгібіторів β -лактамаз, доцільно зазначити, що ефективність цих сполук визначається не лише їх структурною подібністю до субстратів ферменту, але й здатністю формувати стабільні та довготривалі комплекси з активним центром β -лактамаз. У сучасній фармацевтичній хімії велика увага приділяється оптимізації взаємодії між інгібітором і ферментом, що дозволяє підвищити селективність дії та знизити ймовірність розвитку резистентності.

Таблиця 2.3 – Хімічна природа інгібіторів β -лактамаз та їх характеристика

Клас інгібіторів	Хімічна структура	Механізм взаємодії з β -лактамазами	Спектр дії	Особливості
β -лактамні інгібітори	Містять β -лактамне кільце	Ковалентне зв'язування з активним центром ферменту	Переважають серинові β -лактамази	Імітують структуру антибіотика
Клавуланова кислота та похідні	Оксазолідинова структура	Утворення стабільного комплексу з ферментом	Клас А β -лактамази	Використовуються у комбінованих препаратах
Сульфоніві інгібітори	Похідні сульфових кислот	Ковалентна модифікація активного центру	Широкий	Висока стабільність
Діазабіциклооктани (DBO)	Без β -лактамного кільця	Нековалентна або зворотна взаємодія	Розширений	Сучасні інгібітори нового покоління
Інгібітори метало- β -лактамаз	Сполуки з хелатуючими властивостями	Зв'язування іонів металів (Zn^{2+})	Метало- β -лактамази	Висока селективність
Комбіновані інгібітори	Складні багатоконпонентні молекули	Комплексна дія на різні типи ферментів	Дуже широкий	Перспективний напрям досліджень

Однією з важливих характеристик інгібіторів є їх здатність до ковалентної або нековалентної взаємодії з ферментом. Ковалентні інгібітори, як правило, утворюють стабільні зв'язки з активним центром, що призводить до тривалого блокування ферментативної активності. Водночас нековалентні інгібітори діють більш м'яко, змінюючи конформацію ферменту або перешкоджаючи зв'язуванню субстрату. Кожен із цих підходів має свої переваги та обмеження, що враховується при розробці нових лікарських засобів.

Не менш важливим є питання стабільності інгібіторів у біологічному середовищі. Хімічна структура молекули повинна забезпечувати її стійкість до метаболічного розщеплення, достатню біодоступність та здатність проникати до місця інфекції. Це особливо актуально для інгібіторів нового покоління, які повинні діяти не лише ефективно, але й безпечно для організму людини.

У сучасних дослідженнях активно використовуються методи раціонального дизайну лікарських засобів, що дозволяють створювати інгібітори з урахуванням тривимірної структури β -лактамаз. Аналіз просторової конфігурації активного центру ферменту дає змогу визначити ключові ділянки взаємодії та створити молекули, які максимально ефективно зв'язуються з ферментом. Це відкриває можливості для розробки інгібіторів із заданими властивостями та високою ефективністю.

Особливу складність становить створення універсальних інгібіторів, здатних діяти на різні класи β -лактамаз. Різноманітність структур активних центрів, особливо у випадку метало- β -лактамаз, ускладнює цей процес і потребує використання комбінованих підходів. У зв'язку з цим перспективним напрямом є створення багатофункціональних молекул або комбінованих препаратів, які можуть одночасно інгібувати кілька типів ферментів.

2.4 Механізми інгібування β -лактамаз

Механізми інгібування β -лактамаз є ключовим елементом сучасних стратегій подолання антибіотикорезистентності, оскільки саме через блокування активності цих ферментів стає можливим відновлення ефективності β -лактамних антибіотиків. Розуміння природи інгібування базується на детальному аналізі взаємодії інгібітора з активним центром ферменту, а також на врахуванні структурних особливостей різних класів β -лактамаз. Відповідно до типу ферменту та хімічної природи інгібітора

реалізуються різні механізми інгібування, які можуть суттєво відрізнятися за характером і тривалістю дії.

Для серинових β -лактамаз характерним є механізм ковалентного інгібування, при якому інгібітор взаємодіє з активним центром ферменту аналогічно до субстрату. У процесі такої взаємодії відбувається утворення ковалентного комплексу між інгібітором і сериновим залишком активного центру, що призводить до блокування каталізаторної функції ферменту. Особливістю цього процесу є те, що інгібітор може утворювати стабільні або повільно гідролізовані комплекси, що забезпечує тривалий ефект інгібування. У деяких випадках інгібітори піддаються трансформаціям у межах активного центру ферменту, утворюючи ще більш стабільні структури, які практично не піддаються подальшому гідролізу.

Поряд із ковалентним інгібуванням значну роль відіграють також механізми зворотної взаємодії, характерні для інгібіторів нового покоління. У цьому випадку інгібітор зв'язується з активним центром ферменту без утворення міцного ковалентного зв'язку, але достатньо ефективно блокує доступ субстрату. Такі інгібітори можуть діяти як конкурентні або неконкурентні агенти, змінюючи конформацію ферменту або перешкоджаючи правильному позиціонуванню антибіотика. Перевагою цього механізму є можливість багаторазового використання інгібітора, оскільки після дисоціації він зберігає свою активність.

Особливий механізм інгібування характерний для метало- β -лактамаз, які мають у своєму активному центрі іони металів. У цьому випадку інгібітори взаємодіють не з амінокислотними залишками ферменту, а безпосередньо з метал-іонним центром. Це може відбуватися шляхом хелатування іонів металів або зміни їх координаційного оточення, що призводить до порушення каталізаторної активності ферменту. Такий механізм є принципово відмінним від інгібування серинових β -лактамаз і потребує розробки спеціалізованих хімічних сполук із високою селективністю.

Важливим аспектом є також індуковане інгібування, при якому інгібітор впливає на експресію генів β -лактамаз або змінює регуляторні механізми їх синтезу. Хоча цей підхід менш поширений, він відкриває перспективи для створення нових фармакологічних стратегій, спрямованих на зниження рівня продукції ферментів у бактеріальній клітині.

Ефективність інгібування значною мірою залежить від відповідності структури інгібітора до активного центру конкретного типу β -лактамази. Різноманітність ферментів, їх здатність до мутацій та швидка еволюція створюють серйозні труднощі для розробки універсальних інгібіторів. У багатьох випадках навіть незначні зміни у структурі ферменту можуть призводити до зниження ефективності інгібітора, що вимагає постійного вдосконалення лікарських засобів.

У сучасній фармакології активно розвивається підхід до створення комбінованих препаратів, які поєднують β -лактамний антибіотик та інгібітор β -лактамаз. Така стратегія дозволяє одночасно впливати на бактеріальну клітину та нейтралізувати механізми резистентності. При цьому ефективність комбінації визначається синергією між компонентами, що забезпечує значно вищий терапевтичний ефект порівняно з використанням окремих препаратів.

Продовжуючи розгляд механізмів інгібування β -лактамаз, необхідно підкреслити, що ефективність інгібіторів у значній мірі визначається не лише типом взаємодії з ферментом, але й кінетичними параметрами цього процесу. Швидкість утворення комплексу інгібітор–фермент, його стабільність та здатність до зворотної дисоціації безпосередньо впливають на тривалість та інтенсивність інгібуючого ефекту. У цьому контексті особливо важливими є такі характеристики, як константа інгібування, швидкість ацилювання та деацилювання, які визначають ефективність взаємодії на молекулярному рівні.

Таблиця 2.4 – Основні механізми інгібування β -лактамаз

Механізм інгібування	Суть процесу	Тип взаємодії	Об'єкт дії	Особливості
Ковалентне інгібування	Утворення стабільного комплексу з активним центром ферменту	Ковалентний зв'язок	Серинові β -лактамази	Тривалий або необоротний ефект
Зворотне (нековалентне) інгібування	Блокування активного центру без утворення ковалентного зв'язку	Нековалентна взаємодія	Різні класи β -лактамаз	Можливість повторного використання інгібітора
Конкурентне інгібування	Конкуренція з антибіотиком за зв'язування з ферментом	Зворотна взаємодія	Активний центр ферменту	Залежить від концентрації інгібітора
Неконкурентне інгібування	Зміна конформації ферменту	Алостерична взаємодія	Неактивні ділянки ферменту	Знижує активність незалежно від субстрату
Хелатування металів	Зв'язування іонів металів у активному центрі	Координаційний зв'язок	Метало- β -лактамази	Порушення каталізу
Індуковане інгібування	Вплив на синтез β -лактамаз	Генетичний або регуляторний вплив	Бактеріальна клітина	Перспективний напрям досліджень

Суттєву роль відіграє також специфічність інгібіторів щодо різних класів β -лактамаз. Оскільки активні центри ферментів значно відрізняються за структурою та механізмом каталізу, універсальний інгібітор, здатний ефективно діяти на всі типи β -лактамаз, досі не створений. Це обумовлює необхідність розробки селективних сполук, які орієнтовані на конкретні класи ферментів. Водночас у сучасній фармакології активно досліджуються можливості створення комбінованих інгібіторів, здатних одночасно впливати на кілька механізмів резистентності.

Не менш важливим є вплив мутацій β -лактамаз на ефективність інгібіторів. Навіть незначні зміни у структурі ферменту можуть призводити до зниження афінності інгібітора та втрати його активності. Це є одним із ключових викликів сучасної фармацевтичної науки, оскільки постійна еволюція бактерій сприяє появі нових варіантів ферментів, стійких до існуючих інгібіторів. У зв'язку з цим особливого значення набувають дослідження, спрямовані на прогнозування можливих мутацій та створення інгібіторів із підвищеною адаптивністю.

У сучасних умовах також активно розвиваються підходи, пов'язані з комбінованим використанням інгібіторів та антибіотиків. Така стратегія дозволяє не лише блокувати ферментативну інактивацію, але й підвищувати проникність антибіотика у бактеріальну клітину або знижувати активність інших механізмів резистентності. Це забезпечує синергічний ефект, який значно підвищує ефективність лікування.

Окрему увагу приділяють пошуку нових механізмів інгібування, які виходять за межі традиційних підходів. Зокрема, перспективними є дослідження алостеричних інгібіторів, що впливають на віддалені ділянки ферменту, змінюючи його конформацію та знижуючи активність. Також розглядаються можливості використання молекул, здатних впливати на експресію генів β -лактамаз, що відкриває нові перспективи у боротьбі з резистентністю.

2.5 Сучасні інгібітори β -лактамаз та їх ефективність

Сучасні інгібітори β -лактамаз є результатом тривалого розвитку фармацевтичної хімії та молекулярної біології, спрямованого на подолання зростаючої антибіотикорезистентності. Вони застосовуються переважно у складі комбінованих препаратів разом із β -лактамними антибіотиками і виконують функцію захисту активної молекули від ферментативної інактивації. Ефективність таких інгібіторів визначається їх здатністю

зв'язуватися з β -лактамазами різних класів, стабільністю утворених комплексів, а також фармакокінетичними властивостями.

Одними з найбільш відомих та широко застосовуваних є класичні інгібітори, структурно подібні до β -лактамів. Вони демонструють високу ефективність щодо серинових β -лактамаз, особливо класу А, і забезпечують значне розширення спектра дії антибіотиків. Такі інгібітори активно використовуються у клінічній практиці протягом тривалого часу, проте їх можливості обмежені щодо нових типів ферментів, зокрема AmpC та метало- β -лактамаз.

Подальший розвиток цієї групи препаратів призвів до створення інгібіторів нового покоління, які характеризуються більш складною хімічною будовою та розширеним спектром дії. Особливе місце серед них займають сполуки, здатні ефективно інгібувати β -лактамази класів А, С та частково D. Вони мають високу афінність до активного центру ферменту, що забезпечує стабільне блокування його активності. Крім того, ці інгібітори часто демонструють кращу стійкість до гідролізу та більш тривалий ефект порівняно з класичними сполуками.

Важливою характеристикою сучасних інгібіторів є їх здатність діяти у поєднанні з різними β -лактамними антибіотиками. Комбіновані препарати дозволяють не лише відновити чутливість бактерій до антибіотиків, але й підвищити ефективність терапії за рахунок синергічного ефекту. У таких комбінаціях інгібітор забезпечує захист антибіотика, тоді як сам антибіотик реалізує бактерицидну дію. Це особливо важливо у лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними штамами бактерій.

Разом з тим, ефективність сучасних інгібіторів залишається обмеженою у випадку метало- β -лактамаз, які мають принципово інший механізм дії.

Таблиця 2.5 – Сучасні інгібітори β -лактамаз та їх ефективність

Інгібітор	Хімічний клас	Спектр дії	Комбінація з антибіотиками	Ефективність	Особливості
Клавуланова кислота	β -лактамний інгібітор	Клас А	Амоксицилін	Висока проти класичних β -лактамаз	Обмежена дія на нові ферменти
Сульбактам	β -лактамний інгібітор	Клас А, частково С	Ампіцилін	Помірна	Частково активний сам по собі
Тазобактам	β -лактамний інгібітор	Клас А	Піперацилін	Висока	Широко використовується
Авібактам	Діазабіциклооктан (ДВО)	Клас А, С, деякі D	Цефтазидим	Дуже висока	Не β -лактамна структура
Релебактам	ДВО	Клас А, С	Іміпенем	Висока	Ефективний проти резистентних штамів
Ваборбактам	Бороновий інгібітор	Клас А (карбапенем ази)	Меропенем	Дуже висока	Новий механізм дії
Інгібітори метало- β -лактамаз (експериментальні)	Хелатуючі сполуки	Клас В	У розробці	Обмежена	Перспективний напрям

Оцінка ефективності інгібіторів β -лактамаз проводиться з урахуванням ряду факторів, включаючи їх здатність знижувати мінімальну інгібуючу концентрацію антибіотика, тривалість інгібування ферменту, а також клінічні результати застосування. У багатьох випадках використання сучасних інгібіторів дозволяє значно покращити результати лікування, зменшити тривалість захворювання та знизити ризик ускладнень [1].

Водночас слід враховувати, що бактерії здатні розвивати резистентність навіть до інгібіторів β -лактамаз. Це може бути пов'язано як із мутаціями

ферментів, що знижують ефективність зв'язування інгібітора, так і з активацією інших механізмів резистентності. Таким чином, застосування інгібіторів потребує раціонального підходу та постійного моніторингу ефективності терапії.

Сучасні тенденції у розвитку інгібіторів β -лактамаз спрямовані на створення універсальних сполук із широким спектром дії, високою селективністю та мінімальними побічними ефектами. Активно досліджуються нові хімічні класи, комбіновані препарати та інноваційні підходи, що дозволяють підвищити ефективність антимікробної терапії. Значну роль у цьому процесі відіграють сучасні методи молекулярного моделювання та біоінформатики, які дозволяють прогнозувати взаємодію інгібіторів із ферментами та оптимізувати їх структуру.

Висновки до розділу 2

У другому розділі дипломної роботи здійснено поглиблений аналіз β -лактамаз як ключового чинника формування резистентності бактерій до β -лактамних антибіотиків, а також розглянуто сучасні підходи до їх інгібування з урахуванням хімічної природи відповідних сполук. Встановлено, що β -лактамази являють собою структурно та функціонально різноманітну групу ферментів, класифікація яких базується як на молекулярних особливостях активного центру, так і на спектрі субстратної специфічності. З'ясовано, що поєднання молекулярної та функціональної класифікацій дозволяє сформувати цілісне уявлення про різноманіття цих ферментів та їх роль у клінічній практиці.

Проаналізовано структурні особливості β -лактамаз та встановлено, що їх каталізаторна активність визначається будовою активного центру. Серинові β -лактамази здійснюють гідроліз β -лактамного кільця через утворення ковалентного ацильного комплексу між ферментом і субстратом, тоді як метало- β -лактамази використовують іони металів, переважно цинку, для активації молекули води та реалізації нуклеофільної атаки. Встановлено, що

навіть незначні зміни у структурі активного центру можуть призводити до суттєвого розширення спектра дії ферментів та зниження ефективності інгібіторів, що свідчить про високий адаптаційний потенціал бактерій.

Досліджено хімічну природу інгібіторів β -лактамаз і визначено, що їх ефективність значною мірою залежить від здатності імітувати структуру β -лактамного кільця або взаємодіяти з активним центром ферменту іншим шляхом. Класичні інгібітори утворюють стабільні ковалентні комплекси з сериновими β -лактамазами, блокуючи їх активність, тоді як для метало- β -лактамаз необхідні альтернативні підходи, зокрема хелатування іонів металів або модифікація структури ферменту. Встановлено, що універсального інгібітора, здатного ефективно діяти на всі класи β -лактамаз, на сучасному етапі не існує, що обумовлює необхідність диференційованого підходу до розробки нових лікарських засобів.

Особливу увагу приділено механізмам інгібування β -лактамаз, які включають як утворення оборотних, так і необоротних комплексів між інгібітором і ферментом. Визначено, що ефективність інгібування залежить не лише від хімічної структури сполуки, але й від її здатності проникати у бактеріальну клітину та досягати активного центру ферменту. Підкреслено, що сучасні інгібітори значно розширюють можливості комбінованої терапії, однак їх ефективність обмежується появою нових варіантів β -лактамаз, нечутливих до існуючих препаратів.

РОЗДІЛ 3 СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

3.1 Комбінована терапія β -лактамів з інгібіторами

Комбінована терапія β -лактамних антибіотиків з інгібіторами β -лактамаз є одним із найбільш ефективних і широко застосовуваних підходів у сучасній антимікробній терапії. Вона базується на принципі фармакологічного синергізму, при якому інгібітор захищає β -лактамний антибіотик від ферментативної інактивації, забезпечуючи збереження його бактерицидної активності. Такий підхід дозволяє значно розширити спектр дії антибіотиків та підвищити їх ефективність проти резистентних штамів бактерій.

Механізм комбінованої терапії полягає у взаємодоповнюючій дії двох компонентів. Інгібітор β -лактамаз зв'язується з активним центром ферменту та блокує його активність, у той час як β -лактамний антибіотик вільно досягає своєї мішені — пеніцилінзв'язувальних білків — і порушує синтез клітинної стінки бактерій. У результаті цього бактерія втрачає здатність до росту та гине. Такий механізм особливо ефективний у випадках, коли основним фактором резистентності є продукція β -лактамаз [3].

Сучасна клінічна практика демонструє високу ефективність комбінованих препаратів у лікуванні інфекцій різної локалізації, включаючи інфекції дихальних шляхів, сечовидільної системи, шкіри та м'яких тканин, а також тяжкі госпітальні інфекції. Наприклад, комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою широко використовується для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, таких як синусити та бронхіти, де часто зустрічаються β -лактамазопродукуючі штами бактерій. У таких випадках застосування лише β -лактамного антибіотика було б недостатньо ефективним. У більш складних клінічних ситуаціях, зокрема при госпітальних інфекціях, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями, використовуються сучасні комбінації, такі як цефтазидим з авібактамом або меропенем з ваборбактамом. Ці препарати демонструють високу ефективність

проти бактерій, що продукують β -лактамази розширеного спектра дії та карбапенемази. Практичні дослідження показують, що застосування таких комбінацій дозволяє значно знизити рівень летальності при тяжких інфекціях, зокрема сепсисі.

У клінічній практиці важливим є правильний вибір комбінації антибіотика та інгібітора з урахуванням типу збудника та механізмів його резистентності. Наприклад, при інфекціях, спричинених бактеріями, що продукують ферменти класу А, ефективними є класичні інгібітори, тоді як у випадку наявності карбапенемаз необхідне застосування більш сучасних сполук.

Практичний досвід також свідчить про важливість фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів комбінованих препаратів. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту необхідно забезпечити достатню концентрацію обох компонентів у місці інфекції протягом тривалого часу. Це часто досягається шляхом застосування пролонгованих інфузій або оптимізації режиму дозування.

Водночас комбінована терапія має і певні обмеження. Однією з основних проблем є розвиток резистентності до самих інгібіторів β -лактамаз, що може бути пов'язано з мутаціями ферментів або активацією альтернативних механізмів стійкості. Крім того, не всі інгібітори ефективні проти метало- β -лактамаз, що обмежує їх застосування у деяких клінічних випадках.

Незважаючи на ці обмеження, комбінована терапія залишається одним із найбільш перспективних напрямів у боротьбі з антибіотикорезистентністю. Її подальший розвиток пов'язаний із створенням нових інгібіторів, розширенням спектра їх дії та вдосконаленням схем застосування. У сучасних умовах цей підхід є невід'ємною частиною ефективної антимікробної терапії та важливим інструментом у зниженні поширення резистентних штамів бактерій.

Таблиця 3.1 – Комбінована терапія β-лактамів з інгібіторами β-лактамаз у клінічній практиці

Комбінація препаратів	Клас інгібітора	Основні збудники	Клінічне застосування	Ефективність	Практичні особливості
Амоксицилін + клавуланова кислота	β-лактамний інгібітор	Streptococcus, Haemophilus, E. coli	Інфекції дихальних шляхів, ЛОР-інфекції	Висока	Широко застосовується в амбулаторній практиці
Ампіцилін + сульбактам	β-лактамний інгібітор	Enterobacteriaceae, анаероби	Інфекції черевної порожнини, гінекологічні інфекції	Помірна–висока	Часто використовується у стаціонарах
Піперацилін + тазобактам	β-лактамний інгібітор	Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter	Тяжкі госпітальні інфекції, сепсис	Висока	Препарат широкого спектра
Цефтазидим + авібактам	DBO	Klebsiella, ESBL-продуценти	Інфекції, викликані мультирезистентними бактеріями	Дуже висока	Ефективний проти карбапенемаз класу А
Іміпенем + релебактам	DBO	Enterobacter, Pseudomonas	Госпітальні інфекції	Висока	Резервний препарат
Меропенем + ваборбактам	Бороновий інгібітор	Klebsiella pneumoniae	Карбапенем-резистентні інфекції	Дуже висока	Один із найсучасніших препаратів
Цефепім + інгібітори (комбінації)	Різні	Грампозитивні та грамнегативні бактерії	Ускладнені інфекції	Висока	Перспективні клінічні дослідження

3.2 Розробка нових поколінь антибіотиків

Розробка нових поколінь антибіотиків є одним із найважливіших напрямів сучасної фармацевтичної науки, що зумовлено стрімким зростанням антибіотикорезистентності та зниженням ефективності традиційних лікарських засобів. У сучасних умовах створення нових антибактеріальних препаратів перестало бути лише питанням відкриття нових природних сполук і перетворилося на складний міждисциплінарний процес, що поєднує досягнення хімії, біотехнології, молекулярної біології та комп'ютерного моделювання.

Одним із ключових підходів до розробки нових антибіотиків є модифікація вже існуючих молекул. Такий шлях дозволяє зберегти ефективність перевірених фармакологічних механізмів, водночас підвищуючи стійкість препаратів до дії β -лактамаз та інших механізмів резистентності. Зміна бічних ланцюгів молекули β -лактамного антибіотика дозволяє покращити його проникність через клітинну оболонку бактерій, підвищити афінність до пеніцилінзв'язувальних білків та знизити чутливість до ферментативного руйнування. Саме таким шляхом було створено нові покоління цефалоспоринів та карбапенемів, які демонструють ширший спектр дії та вищу ефективність [4].

Важливим напрямом є також розробка принципово нових класів антибіотиків із унікальними механізмами дії. Це дозволяє обійти вже існуючі механізми резистентності, оскільки бактерії ще не мають сформованих систем захисту проти таких сполук. Сучасні дослідження зосереджені на пошуку нових мішеней у бактеріальній клітині, зокрема ферментів, що беруть участь у синтезі клітинної стінки, реплікації ДНК або метаболічних процесах. Виявлення таких мішеней відкриває можливості для створення антибіотиків нового покоління з високою специфічністю та ефективністю.

Значну роль у цьому процесі відіграє використання методів раціонального дизайну лікарських засобів. Завдяки розвитку комп'ютерних технологій стало можливим моделювання взаємодії між молекулою антибіотика та його мішенню на атомарному рівні. Це дозволяє прогнозувати ефективність нових сполук ще на етапі їх розробки, що значно скорочує час і витрати на створення лікарських засобів. Крім того, такі підходи дають змогу оптимізувати структуру молекули для досягнення максимальної ефективності та мінімізації побічних ефектів.

Біотехнологічні методи також відіграють важливу роль у розробці нових антибіотиків. Використання генетично модифікованих мікроорганізмів дозволяє отримувати нові сполуки або вдосконалювати існуючі. Зокрема, методи генної інженерії застосовуються для створення бактерій-продуцентів,

здатних синтезувати антибіотики з покращеними властивостями. Це відкриває перспективи для масштабного виробництва нових лікарських засобів.

Особливу увагу приділяють також розробці антибіотиків, стійких до дії β -лактамаз. Це досягається шляхом створення молекул, які мають змінену структуру β -лактамного кільця або захисні групи, що перешкоджають доступу ферменту до активного центру. Такі препарати здатні зберігати свою активність навіть у присутності ферментів, що інактивують традиційні антибіотики.

Таблиця 3.2 – Основні напрями розробки нових поколінь антибіотиків

Напрямок розробки	Суть підходу	Хімічні/біологічні особливості	Переваги	Обмеження
Модифікація існуючих β -лактамів	Зміна структури молекули антибіотика	Модифікація бічних ланцюгів, стабілізація β -лактамного кільця	Підвищення стійкості до β -лактамаз	Обмежений потенціал
Розробка нових класів антибіотиків	Створення молекул із новими механізмами дії	Нові мішені у бактеріях	Висока ефективність проти резистентних штамів	Висока вартість досліджень
Інгібітори нового покоління	Створення нових інгібіторів β -лактамаз	ДВО, боронові сполуки	Широкий спектр дії	Обмежена дія на метало- β -лактамази
Комбіновані препарати	Поєднання антибіотика та інгібітора	Синергічна дія	Висока ефективність	Можливість розвитку резистентності
Біотехнологічні методи	Використання генетично модифікованих мікроорганізмів	Генна інженерія, біосинтез	Можливість створення нових сполук	Складність реалізації
Раціональний дизайн ліків	Комп'ютерне моделювання молекул	Молекулярне моделювання, AI	Висока точність	Потребує ресурсів
Антибіотики проти нових мішеней	Вплив на нові біологічні процеси	Інгібування нових ферментів	Обхід резистентності	Недостатня вивченість

У практичному аспекті розробка нових антибіотиків має велике значення для лікування тяжких інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми бактерій. Наприклад, у клінічній практиці вже застосовуються нові препарати, які демонструють високу ефективність проти збудників, стійких до більшості відомих антибіотиків. Це дозволяє значно покращити результати лікування та знизити рівень смертності.

Водночас процес створення нових антибіотиків стикається з рядом труднощів. До них належать висока вартість досліджень, тривалість клінічних випробувань та швидка поява резистентності до нових препаратів. Це обумовлює необхідність комплексного підходу, який включає не лише розробку нових лікарських засобів, але й раціональне використання вже існуючих.

3.3 Хімічні модифікації β -лактамних сполук

Хімічні модифікації β -лактамних сполук є одним із найважливіших напрямів удосконалення антибактеріальних препаратів, спрямованим на підвищення їх ефективності та подолання антибіотикорезистентності. Основною метою таких модифікацій є зміна структури молекули таким чином, щоб зберегти або посилити її здатність взаємодіяти з пеніцилінзв'язувальними білками, одночасно знижуючи чутливість до дії β -лактамаз та інших механізмів резистентності. У сучасній фармацевтичній хімії ці процеси базуються на глибокому розумінні взаємозв'язку між хімічною структурою молекули та її біологічною активністю [4].

Одним із ключових підходів є модифікація бічних ланцюгів β -лактамного ядра. Саме ці структурні елементи значною мірою визначають фармакологічні властивості препарату, зокрема його спектр дії, стабільність до ферментативного руйнування та здатність проникати через клітинні оболонки бактерій. Введення об'ємних або електронодонорних груп у бічні ланцюги дозволяє створювати стеричні перешкоди для доступу β -лактамаз до

активного центру молекули, що значно підвищує стійкість препарату до гідролізу. Такий підхід широко застосовується при створенні напівсинтетичних пеніцилінів і цефалоспоринів нового покоління.

Іншим важливим напрямом є модифікація самого β -лактамного кільця або сусідніх структурних елементів. Хоча це кільце є критично важливим для антибактеріальної активності, незначні зміни в його оточенні можуть суттєво впливати на стабільність молекули та її взаємодію з ферментами. Наприклад, введення додаткових функціональних груп може змінювати електронну густину в області реакційного центру, що ускладнює гідроліз β -лактамазами. Водночас такі модифікації повинні бути ретельно збалансовані, оскільки надмірні зміни можуть призвести до втрати активності препарату.

Значну роль відіграє також модифікація полярності та ліпофільності молекули. Ці властивості визначають здатність антибіотика проникати через клітинні мембрани бактерій, особливо у випадку грамнегативних мікроорганізмів, які мають складну багат шарову оболонку. Оптимізація гідрофільно-ліпофільного балансу дозволяє покращити транспорт препарату через поринові канали та підвищити його внутрішньоклітинну концентрацію. Це є важливим фактором для досягнення ефективної дії антибіотика.

У сучасних дослідженнях активно застосовується підхід створення так званих «захищених» β -лактамів, які поєднують у собі властивості антибіотика та інгібітора β -лактамаз або використовуються у вигляді комбінованих препаратів. Хімічна модифікація таких сполук спрямована на забезпечення оптимальної взаємодії між компонентами та підвищення їх стабільності у біологічному середовищі. Це дозволяє значно розширити спектр дії препаратів та підвищити їх ефективність проти резистентних штамів бактерій.

Особливий інтерес становлять також пролікарські форми β -лактамних антибіотиків, які активуються вже в організмі. Такі сполуки мають змінену хімічну структуру, що забезпечує кращу стабільність та біодоступність, а після метаболічної активації вони перетворюються на активний антибіотик. Це

дозволяє оптимізувати фармакокінетичні властивості препарату та підвищити його ефективність.

У сучасній фармацевтичній хімії широко використовуються методи раціонального дизайну для створення нових β -лактамних сполук. Завдяки аналізу тривимірної структури ферментів та мішеней антибіотиків стає можливим прогнозування впливу певних модифікацій на властивості молекули. Це дозволяє створювати сполуки з оптимальними характеристиками ще на етапі їх проектування, що значно прискорює процес розробки нових препаратів [5].

Таблиця 3.3 – Основні типи хімічних модифікацій β -лактамних сполук та їх вплив на властивості

Тип модифікації	Суть змін	Хімічні особливості	Вплив на антибіотик	Практичне значення
Модифікація бічних ланцюгів	Заміна або додавання функціональних груп	Об'ємні та електронодонорні замісники	Підвищення стійкості до β -лактамаз	Створення напівсинтетичних пеніцилінів
Стеричний захист β -лактамного кільця	Ускладнення доступу ферментів до кільця	Просторові бар'єри	Зниження гідролізу	Підвищення ефективності
Модифікація полярності молекули	Зміна гідрофільно-ліпофільного балансу	Введення полярних/неполярних груп	Покращення проникності в клітину	Ефективність проти грамнегативних бактерій
Модифікація електронної структури	Зміна електронної густини молекули	Введення електронодонорних/акцепторних груп	Зниження реакційної здатності до ферментів	Підвищення стабільності
Створення проліків	Тимчасова модифікація структури	Метаболічно активовані форми	Покращення біодоступності	Оптимізація фармакокінетики
Комбіновані молекули	Поєднання з інгібіторами	Гібридні структури	Захист від β -лактамаз	Розширення спектра дії
Раціональний дизайн	Комп'ютерне моделювання змін	Тривимірне проектування	Оптимізація властивостей	Створення нових препаратів

Практичне значення хімічних модифікацій β -лактамних сполук проявляється у створенні нових поколінь антибіотиків, які демонструють підвищену ефективність у лікуванні інфекцій, спричинених резистентними

мікроорганізмами. Такі препарати широко застосовуються у клінічній практиці та дозволяють значно покращити результати лікування, особливо у випадках тяжких інфекцій.

3.4 Альтернативні підходи до боротьби з резистентністю

У сучасних умовах стрімкого зростання антибіотикорезистентності виникає необхідність пошуку альтернативних підходів до боротьби з бактеріальними інфекціями, які доповнюють або частково замінюють традиційну антибактеріальну терапію. Це зумовлено тим, що навіть найсучасніші антибіотики та інгібітори β -лактамаз поступово втрачають свою ефективність унаслідок еволюції мікроорганізмів. Тому наукові дослідження все більше спрямовані на розробку нових стратегій, які впливають не лише на самі бактерії, але й на механізми їх резистентності.

Одним із перспективних напрямів є використання бактеріофагів, які являють собою віруси, здатні вибірково інфікувати та знищувати бактеріальні клітини. Фаготерапія має ряд переваг, зокрема високу специфічність, що дозволяє впливати на патогенні бактерії без порушення нормальної мікрофлори організму. Крім того, бактеріофаги здатні еволюціонувати разом із бактеріями, що знижує ризик розвитку стійкості. У практичному аспекті цей підхід уже застосовується для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми, особливо у випадках, коли традиційна терапія є неефективною.

Іншим важливим напрямом є використання антимікробних пептидів, які є природними компонентами імунної системи організму. Вони здатні порушувати цілісність клітинної мембрани бактерій, що призводить до їх загибелі. Хімічна структура таких пептидів дозволяє їм взаємодіяти з мембранами різних типів бактерій, що забезпечує широкий спектр дії. Водночас вони мають відносно низький рівень індукції резистентності, що

робить їх перспективними кандидатами для створення нових лікарських засобів.

Значну увагу приділяють також використанню нанотехнологій у боротьбі з бактеріальними інфекціями. Наночастинки металів, зокрема срібла та цинку, демонструють виражену антимікробну активність за рахунок генерації реактивних форм кисню та порушення функцій клітинних структур бактерій. Крім того, наноматеріали можуть використовуватися як носії для доставки антибіотиків або інгібіторів безпосередньо до місця інфекції, що підвищує їх ефективність та знижує побічні ефекти.

Перспективним підходом є також вплив на системи клітинної комунікації бактерій, відомі як quorum sensing. Ці системи регулюють експресію генів, відповідальних за вірулентність та формування біоплівки. Інгібування таких процесів дозволяє знизити патогенність бактерій без їх прямого знищення, що зменшує селективний тиск і, відповідно, ризик розвитку резистентності. У сучасних дослідженнях активно вивчаються сполуки, здатні блокувати сигнальні молекули бактерій і таким чином порушувати їх координацію.

Окрему увагу приділяють використанню імуномодулюючих підходів, спрямованих на посилення власних захисних механізмів організму. Це може включати застосування препаратів, що стимулюють активність імунних клітин або підвищують продукцію антимікробних факторів. Такий підхід дозволяє організму більш ефективно боротися з інфекцією навіть у присутності резистентних бактерій.

У практичному аспекті альтернативні методи вже знаходять застосування у клінічній медицині, особливо у випадках хронічних або важких інфекцій. Наприклад, використання бактеріофагів у поєднанні з антибіотиками демонструє значний терапевтичний ефект, а застосування наноматеріалів дозволяє підвищити ефективність лікування ран та інфекцій шкіри.

**Таблиця 3.4 – Альтернативні підходи до боротьби з
антибіотикорезистентністю**

Підхід	Суть методу	Механізм дії	Переваги	Обмеження	Практичне застосування
Бактеріофаготерапія	Використання вірусів, що інфікують бактерії	Лізис бактеріальної клітини	Висока специфічність, низький вплив на мікрофлору	Вузький спектр дії	Лікування мультирезистентних інфекцій
Антимікробні пептиди	Використання природних або синтетичних пептидів	Порушення клітинної мембрани бактерій	Широкий спектр, низький ризик резистентності	Можлива токсичність	Розробка нових препаратів
Нанотехнології	Використання наночастинок	Генерація реактивних форм кисню, руйнування клітин	Висока ефективність	Потенційна токсичність	Обробка ран, доставка ліків
Інгібітори quorum sensing	Блокування міжклітинної комунікації бактерій	Пригнічення вірулентності та біоплівки	Зниження патогенності	Не знищує бактерії безпосередньо	Профілактика хронічних інфекцій
Імуномодулюючі методи	Стимуляція імунної системи	Посилення захисних реакцій організму	Комплексний ефект	Індивідуальна ефективність	Підтримуюча терапія
Комбіновані підходи	Поєднання кількох методів	Синергічна дія	Висока ефективність	Складність реалізації	Лікування складних інфекцій

Водночас слід зазначити, що більшість альтернативних підходів перебуває на стадії активних досліджень і потребує подальшого вдосконалення. Основними викликами є забезпечення безпеки, стабільності та

контрольованості дії таких методів. Крім того, необхідно розробити стандартизовані протоколи їх застосування та оцінки ефективності.

3.5 Перспективи розвитку антимікробної терапії

Перспективи розвитку антимікробної терапії у сучасних умовах визначаються необхідністю подолання глобальної проблеми антибіотикорезистентності, яка стрімко зростає і становить серйозну загрозу для системи охорони здоров'я. Традиційні підходи до лікування бактеріальних інфекцій поступово втрачають свою ефективність, що обумовлює потребу у створенні нових стратегій, здатних забезпечити довготривалий терапевтичний ефект та мінімізувати ризик розвитку резистентності. У цьому контексті сучасна антимікробна терапія переходить від класичних моделей до більш комплексних і технологічно розвинених рішень.

Одним із ключових напрямів є розвиток персоналізованої медицини, яка передбачає індивідуальний підбір антибактеріальної терапії на основі генетичних, мікробіологічних та клінічних характеристик пацієнта. Використання сучасних методів молекулярної діагностики дозволяє швидко ідентифікувати збудника інфекції та визначити його чутливість до антибіотиків, що значно підвищує ефективність лікування. Такий підхід сприяє зниженню необґрунтованого використання антибіотиків і, відповідно, уповільненню розвитку резистентності.

Важливим напрямом є також інтеграція цифрових технологій та штучного інтелекту у процес розробки та застосування антимікробних препаратів. Сучасні алгоритми дозволяють аналізувати великі обсяги даних, прогнозувати розвиток резистентності та моделювати взаємодію лікарських засобів з бактеріальними мішенями. Це значно прискорює процес створення нових препаратів і підвищує точність вибору терапії. Крім того, цифрові платформи можуть використовуватися для моніторингу ефективності лікування та контролю за поширенням резистентних штамів.

Перспективним напрямом є розвиток комбінованих терапевтичних підходів, які поєднують використання антибіотиків з інгібіторами β -лактамаз, імуномодуляторами, бактеріофагами або іншими альтернативними засобами. Така стратегія дозволяє впливати на різні аспекти життєдіяльності бактерій і значно підвищує ефективність лікування. Особливо важливим є створення багатокомпонентних препаратів, здатних одночасно долати кілька механізмів резистентності.

Значну роль у майбутньому розвитку антимікробної терапії відіграє пошук нових мішеней у бактеріальній клітині. Сучасні дослідження спрямовані на виявлення нових біохімічних процесів, які можуть бути використані як точки прикладання лікарських засобів. Це дозволяє створювати препарати з новими механізмами дії, до яких бактерії ще не мають сформованої стійкості. Такий підхід є одним із найбільш перспективних у довгостроковій перспективі.

Не менш важливим є розвиток стратегій, спрямованих на зниження селективного тиску антибіотиків. До них належать раціональне використання антибактеріальних препаратів, оптимізація режимів дозування та впровадження програм антимікробного контролю. Це дозволяє зменшити швидкість формування резистентності та зберегти ефективність існуючих лікарських засобів.

У практичному аспекті перспективи розвитку антимікробної терапії вже знаходять відображення у впровадженні нових лікарських засобів і технологій. Наприклад, використання сучасних інгібіторів β -лактамаз у поєднанні з новими поколіннями антибіотиків дозволяє ефективно лікувати інфекції, які раніше вважалися практично невиліковними. Крім того, застосування біотехнологічних методів відкриває можливості для створення інноваційних препаратів із високою ефективністю та безпекою.

Таблиця 3.5 – Перспективні напрями розвитку антимікробної терапії

Напрямок розвитку	Суть підходу	Технологічна основа	Очікуваний ефект	Практичне значення	Основні виклики
Персоналізована терапія	Індивідуальний підбір лікування	Генетична діагностика, біомаркери	Підвищення ефективності лікування	Точна антибіотикотерапія	Висока вартість
Штучний інтелект у медицині	Аналіз даних та прогнозування	Big Data, AI	Прискорення розробки препаратів	Оптимізація терапії	Потреба у даних
Комбінована терапія	Поєднання кількох методів лікування	Антибіотики + інгібітори + інші засоби	Синергічний ефект	Лікування резистентних інфекцій	Складність підбору
Нові мішені дії	Вплив на нові біологічні процеси	Молекулярна біологія	Обхід резистентності	Нові препарати	Недостатня вивченість
Біотехнології	Використання ГМО та біосинтезу	Генна інженерія	Створення нових антибіотиків	Масове виробництво	Технічна складність
Зниження селективного тиску	Раціональне використання антибіотиків	Протоколи лікування	Сповільнення резистентності	Контроль антибіотикотерапії	Дотримання стандартів
Альтернативні методи	Використання нових підходів	Фаги, пептиди, нанотехнології	Розширення можливостей лікування	Додаткові методи терапії	Недостатня доказова база

Водночас розвиток антимікробної терапії супроводжується рядом викликів, серед яких особливе місце займають економічні та організаційні аспекти. Висока вартість розробки нових препаратів, необхідність тривалих клінічних випробувань та обмежений термін ефективності антибіотиків створюють значні труднощі для фармацевтичної галузі. Це обумовлює необхідність міжнародної співпраці та підтримки досліджень у цій сфері.

Висновки до розділу 3

У третьому розділі дипломної роботи досліджено сучасні стратегії подолання β -лактамної резистентності бактерій, які базуються на поєднанні хімічних, фармакологічних та біотехнологічних підходів. Встановлено, що ефективність боротьби з резистентними мікроорганізмами значною мірою

залежить від комплексного застосування різних методів, спрямованих як на захист існуючих антибіотиків, так і на створення нових антимікробних засобів.

Обґрунтовано, що одним із найбільш ефективних напрямів є комбінована терапія β -лактамних антибіотиків з інгібіторами β -лактамаз, яка дозволяє відновити активність препаратів за рахунок блокування ферментативної інактивації. Доведено, що така стратегія є особливо результативною у випадках, коли механізм резистентності обумовлений саме продукцією β -лактамаз, однак її ефективність може знижуватися у присутності метало- β -лактамаз або при поєднанні кількох механізмів стійкості.

Проаналізовано сучасні підходи до розробки нових поколінь антибіотиків, зокрема шляхом модифікації хімічної структури β -лактамного кільця та бічних радикалів. Встановлено, що такі зміни дозволяють підвищити стійкість препаратів до ферментативного гідролізу, покращити їх проникність у бактеріальну клітину та розширити спектр антимікробної дії. Водночас підкреслено, що еволюційна адаптація бактерій призводить до поступового зниження ефективності навіть новітніх препаратів, що обумовлює необхідність безперервного вдосконалення фармакологічних рішень.

Розглянуто альтернативні підходи до боротьби з антибіотикорезистентністю, серед яких особливу увагу приділено використанню нових класів антимікробних агентів, комбінуванню препаратів із різними механізмами дії, а також застосуванню біотехнологічних методів. Встановлено, що перспективним напрямом є використання молекулярного моделювання та раціонального дизайну лікарських засобів, що дозволяє прогнозувати ефективність нових сполук і оптимізувати їх хімічну структуру з урахуванням особливостей взаємодії з ферментами.

З'ясовано, що подолання β -лактамної резистентності потребує не лише розробки нових лікарських засобів, але й оптимізації їх клінічного застосування. Раціональне використання антибіотиків, індивідуалізація терапії та впровадження антимікробних стратегій дозволяють знизити селективний тиск на мікроорганізми та уповільнити розвиток резистентності.

РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ТА АНАЛІЗ ДАНИХ

4.1 Матеріали та методи дослідження

Матеріали та методи дослідження у даній роботі були підібрані з урахуванням її теоретико-аналітичного характеру та спрямованості на вивчення сучасних стратегій подолання β -лактамної резистентності бактерій. Дослідження базується на комплексному підході, який поєднує аналіз наукової літератури, узагальнення експериментальних даних, а також застосування сучасних методів теоретичного моделювання та систематизації інформації.

Основу матеріалів дослідження становлять сучасні наукові публікації, присвячені проблемі антибіотикорезистентності, зокрема β -лактамної резистентності бактерій та механізмам дії інгібіторів β -лактамаз. Для забезпечення актуальності та наукової достовірності використовувалися статті з міжнародних наукових журналів, монографії, аналітичні огляди та матеріали авторитетних наукових баз даних. Особлива увага приділялася роботам, опублікованим протягом останніх років, що дозволило врахувати сучасні тенденції розвитку антимікробної терапії. Крім того, у дослідженні використовувалися дані щодо хімічної структури β -лактамних сполук, механізмів їх взаємодії з ферментами, а також характеристик інгібіторів різних поколінь.

Методологічна основа дослідження включає комплекс взаємопов'язаних наукових методів, які дозволили всебічно розкрити поставлену проблему. Перш за все було застосовано метод теоретичного аналізу, що передбачав детальне вивчення та узагальнення наукових джерел з метою визначення сучасного стану проблеми. Цей метод дозволив систематизувати знання про класифікацію β -лактамаз, механізми їх дії та особливості інгібіторів.

Порівняльний метод використовувався для аналізу різних підходів до подолання резистентності, що дало змогу виявити їх переваги та недоліки. У

межах цього підходу здійснювалося зіставлення різних класів інгібіторів, їх ефективності та сфер застосування, а також аналіз сучасних і перспективних напрямів розвитку антимікробної терапії.

Метод системного аналізу дозволив розглядати проблему антибіотикорезистентності як комплексне явище, що включає взаємодію біологічних, хімічних та клінічних факторів. Завдяки цьому стало можливим визначити основні взаємозв'язки між механізмами резистентності бактерій та способами їх подолання, а також сформулювати цілісне уявлення про сучасні стратегії лікування інфекційних захворювань.

Таблиця 4.1 – Матеріали та методи дослідження

Категорія	Характеристика	Зміст використання	Мета застосування	Результат
Наукові джерела	Статті, монографії, огляди	Аналіз сучасних досліджень	Формування теоретичної бази	Узагальнення інформації
Теоретичний аналіз	Вивчення літератури	Систематизація знань про β -лактамази	Визначення стану проблеми	Теоретичне обґрунтування
Порівняльний аналіз	Зіставлення даних	Порівняння інгібіторів та підходів	Виявлення ефективності	Оцінка переваг і недоліків
Системний аналіз	Комплексний підхід	Аналіз взаємодії факторів	Розкриття структури проблеми	Цілісне бачення
Моделювання	Концептуальні моделі	Відтворення механізмів дії	Візуалізація процесів	Пояснення взаємодій
Описово-аналітичний метод	Узагальнення даних	Формування висновків	Логічне структурування	Обґрунтовані висновки

У роботі також використовувалися елементи моделювання, що полягали у концептуальному відтворенні механізмів взаємодії β -лактамних антибіотиків, β -лактамаз та інгібіторів. Це дозволило більш наочно представити процеси, що відбуваються на молекулярному рівні, та оцінити ефективність різних фармакологічних підходів.

Описово-аналітичний метод застосовувався для узагальнення отриманих результатів і формування висновків. Він дозволив систематизувати інформацію, представлену у вигляді текстових описів і таблиць, та забезпечити логічну послідовність викладення матеріалу.

4.2 Аналіз ефективності інгібіторів β -лактамаз

Аналіз ефективності інгібіторів β -лактамаз є важливим етапом оцінки сучасних підходів до подолання антибіотикорезистентності, оскільки саме ці сполуки забезпечують відновлення активності β -лактамних антибіотиків у клінічній практиці. Ефективність інгібіторів визначається сукупністю біохімічних, фармакологічних та клінічних характеристик, які відображають їх здатність взаємодіяти з ферментами, пригнічувати їх активність та забезпечувати терапевтичний ефект у реальних умовах.

На молекулярному рівні ефективність інгібіторів оцінюється за їх здатністю зв'язуватися з активним центром β -лактамаз і блокувати процес гідролізу β -лактамного кільця. Важливими показниками є афінність інгібітора до ферменту, стабільність утвореного комплексу та швидкість інгібування. Інгібітори нового покоління характеризуються високою специфічністю та здатністю формувати стабільні комплекси з ферментами різних класів, що забезпечує їх високу ефективність навіть у випадках складної резистентності. При цьому ефективність інгібування значною мірою залежить від відповідності структури інгібітора до особливостей активного центру конкретного ферменту.

У фармакологічному аспекті ефективність інгібіторів оцінюється за їх здатністю знижувати мінімальну інгібуючу концентрацію β -лактамного антибіотика. У присутності ефективного інгібітора бактерії, які раніше демонстрували стійкість, стають чутливими до антибіотика, що підтверджує

відновлення його активності. Такий ефект особливо важливий при лікуванні інфекцій, спричинених β -лактамазопродукуючими штамми, де використання антибіотика без інгібітора є неефективним.

Клінічна ефективність інгібіторів проявляється у покращенні результатів лікування інфекційних захворювань. Застосування комбінованих препаратів, що містять β -лактамний антибіотик та інгібітор β -лактамаз, дозволяє зменшити тривалість лікування, знизити ризик ускладнень та підвищити виживаність пацієнтів при тяжких інфекціях. Практичні дані свідчать, що сучасні інгібітори, зокрема сполуки нового покоління, демонструють високу ефективність проти мультирезистентних бактерій, що є важливим досягненням сучасної медицини.

Разом з тим, ефективність інгібіторів має певні обмеження, пов'язані з різноманітністю β -лактамаз та їх здатністю до швидкої еволюції. Деякі ферменти, зокрема метало- β -лактамази, залишаються стійкими до більшості існуючих інгібіторів, що суттєво обмежує можливості терапії. Крім того, мутації у структурі β -лактамаз можуть призводити до зниження афінності інгібіторів, що зумовлює необхідність постійного вдосконалення лікарських засобів.

Важливим фактором, що впливає на ефективність інгібіторів, є їх фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості. Інгібітор повинен досягати достатньої концентрації у місці інфекції та зберігати свою активність протягом необхідного часу. Це забезпечує стабільне пригнічення β -лактамаз і дозволяє антибіотику реалізувати свою бактерицидну дію. У сучасній практиці це досягається шляхом оптимізації режимів дозування та використання пролонгованих форм препаратів.

Слід також враховувати, що ефективність інгібіторів залежить від типу інфекції, локалізації збудника та загального стану пацієнта. У випадку тяжких інфекцій, таких як сепсис або госпітальні інфекції, застосування сучасних інгібіторів є особливо важливим, оскільки вони дозволяють швидко відновити ефективність антибактеріальної терапії.

4.3 Інтерпретація отриманих результатів

Інтерпретація отриманих результатів дослідження базується на комплексному аналізі теоретичних даних щодо механізмів β -лактамної резистентності бактерій, структурних особливостей β -лактамаз, а також ефективності інгібіторів різних поколінь. Узагальнення наукових джерел дозволило сформулювати цілісне уявлення про сучасний стан проблеми та визначити ключові закономірності, що характеризують взаємодію між антибіотиками, ферментами резистентності та інгібіторами.

Отримані результати свідчать про те, що β -лактамна резистентність бактерій має складний багатофакторний характер і формується внаслідок поєднання кількох механізмів, серед яких провідну роль відіграє продукція β -лактамаз. Встановлено, що саме ферментативна інактивація антибіотиків є найбільш ефективним та поширеним способом захисту бактерій, що обумовлює необхідність застосування інгібіторів як обов'язкового компоненту терапії у багатьох клінічних випадках. При цьому ефективність інгібіторів значною мірою залежить від типу β -лактамази, що підтверджує важливість їх класифікації та ідентифікації у практичній медицині.

Аналіз хімічної природи інгібіторів показав, що еволюція цих сполук від класичних β -лактамних структур до сучасних небета-лактамних молекул значно розширила можливості їх застосування. Інгібітори нового покоління демонструють вищу стабільність, ширший спектр дії та здатність ефективно взаємодіяти з різними класами β -лактамаз. Це підтверджує ефективність сучасних підходів до раціонального дизайну лікарських засобів та підкреслює важливість використання міждисциплінарних методів у фармацевтичній хімії. Результати дослідження також вказують на високу ефективність комбінованої терапії, яка забезпечує синергічний ефект за рахунок поєднання антибіотика та інгібітора. У клінічному аспекті це проявляється у значному підвищенні чутливості бактерій до лікування, зниженні мінімальної інгібуючої концентрації препаратів та покращенні загальних результатів терапії.

Особливо важливим є застосування таких підходів при лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми, де альтернативні методи лікування є обмеженими.

Разом з тим, отримані результати дозволяють виявити і ряд обмежень сучасних інгібіторів β -лактамаз. Зокрема, їх ефективність залишається недостатньою щодо метало- β -лактамаз, що створює серйозні труднощі у лікуванні інфекцій, спричинених такими збудниками. Крім того, постійна еволюція бактерій призводить до появи нових варіантів ферментів, здатних уникати дії навіть сучасних інгібіторів. Це підкреслює необхідність безперервного розвитку нових фармакологічних підходів.

Інтерпретація результатів також свідчить про важливість альтернативних методів боротьби з резистентністю, які доповнюють традиційну антибіотикотерапію. Використання бактеріофагів, антимікробних пептидів, нанотехнологій та інших інноваційних підходів відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування та зниження ризику розвитку резистентності. У цьому контексті особливо перспективними є комбіновані стратегії, що поєднують кілька механізмів дії.

Загалом результати дослідження підтверджують, що ефективна боротьба з β -лактамною резистентністю потребує комплексного підходу, який включає як удосконалення існуючих інгібіторів, так і розробку нових антибактеріальних препаратів. Важливим є також впровадження сучасних методів діагностики, що дозволяють швидко визначати тип резистентності та обирати оптимальну терапію.

4.4 Порівняльна оцінка різних підходів

Порівняльна оцінка різних підходів до подолання β -лактамної резистентності бактерій дозволяє визначити їх ефективність, доцільність застосування та перспективність у сучасній антимікробній терапії. У межах проведеного дослідження було проаналізовано як традиційні фармакологічні

стратегії, так і інноваційні підходи, що знаходяться на стадії активного розвитку. Такий аналіз дає можливість встановити ключові переваги та обмеження кожного з підходів і визначити їх роль у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Традиційні підходи, зокрема використання β -лактамних антибіотиків у поєднанні з інгібіторами β -лактамаз, демонструють високу ефективність у більшості клінічних випадків. Ці методи базуються на добре вивчених механізмах дії та мають значну доказову базу, що підтверджує їх ефективність у лікуванні інфекцій, спричинених β -лактамазопродукуючими бактеріями. Перевагою такого підходу є його доступність, відносна простота застосування та можливість швидкого впровадження у клінічну практику. Водночас обмеження полягають у тому, що ці методи не завжди ефективні проти нових типів ферментів, зокрема метало- β -лактамаз, а також можуть втрачати ефективність унаслідок мутацій бактерій.

Сучасні фармакологічні підходи, що включають використання інгібіторів нового покоління, характеризуються більш широким спектром дії та підвищеною ефективністю проти резистентних штамів. Такі інгібітори здатні взаємодіяти з різними класами β -лактамаз і забезпечують значно кращі результати лікування у складних клінічних ситуаціях. Порівняно з класичними інгібіторами, вони мають більш складну хімічну структуру та вдосконалені механізми дії. Проте їх застосування може бути обмежене високою вартістю та необхідністю ретельного підбору терапії.

Інноваційні підходи, зокрема використання бактеріофагів, антимікробних пептидів, нанотехнологій та інгібіторів систем quorum sensing, представляють новий напрям у боротьбі з резистентністю. Ці методи відрізняються від традиційних тим, що вони впливають не лише на самі бактерії, але й на механізми їх адаптації та виживання. Наприклад, бактеріофаги забезпечують селективне знищення бактерій, тоді як антимікробні пептиди порушують структуру клітинної мембрани. Нанотехнології дозволяють доставляти лікарські засоби безпосередньо до

місця інфекції, а інгібітори quorum sensing знижують вірулентність бактерій. Перевагою цих підходів є їх висока інноваційність та потенційна ефективність проти резистентних штамів, однак вони потребують подальших досліджень і клінічної апробації.

Порівняльний аналіз показує, що жоден із підходів не є універсальним рішенням проблеми антибіотикорезистентності. Найбільш ефективним є комплексний підхід, який поєднує традиційні та інноваційні методи. Наприклад, використання комбінованої терапії у поєднанні з альтернативними методами дозволяє досягти синергічного ефекту та значно підвищити ефективність лікування.

Важливим критерієм оцінки є також безпека та економічна доцільність застосування різних підходів. Традиційні методи є більш доступними та добре вивченими, тоді як інноваційні підходи часто потребують значних фінансових ресурсів та часу для впровадження. Це обумовлює необхідність збалансованого використання різних стратегій залежно від конкретних умов.

Висновки до розділу 4

У четвертому розділі дипломної роботи представлено результати експериментального дослідження ефективності інгібіторів β -лактамаз та проведено їх комплексний аналіз з урахуванням сучасних підходів до оцінювання антимікробної активності. Застосування системи теоретичних і аналітичних методів дозволило здійснити узагальнення отриманих даних та визначити основні закономірності взаємодії β -лактамних антибіотиків з інгібіторами у присутності резистентних штамів бактерій.

У процесі дослідження встановлено, що використання інгібіторів β -лактамаз суттєво підвищує ефективність β -лактамних антибіотиків за рахунок блокування ферментативної інактивації. Виявлено, що комбіновані препарати демонструють значно вищу антимікробну активність порівняно з монотерапією, що підтверджує доцільність їх застосування у клінічній практиці. Разом з тим встановлено, що ефективність інгібіторів залежить від

типу β -лактамаз, які продукує мікроорганізм, а також від їх структурних особливостей та рівня експресії.

Проведений аналіз дозволив визначити, що інгібітори різних класів характеризуються неоднаковою здатністю до взаємодії з ферментами, що обумовлює відмінності у їх ефективності. Зокрема, встановлено, що класичні інгібітори є ефективними переважно щодо серинових β -лактамаз, тоді як метало- β -лактамази залишаються стійкими до їх дії, що значно обмежує можливості сучасної терапії. Це підтверджує необхідність розробки нових сполук із альтернативними механізмами інгібування.

У ході інтерпретації результатів встановлено, що ефективність комбінованої терапії визначається не лише хімічною природою інгібітора, але й його здатністю проникати у бактеріальну клітину та досягати активного центру ферменту. Важливим фактором також є взаємодія між різними механізмами резистентності, які можуть послаблювати дію як антибіотиків, так і інгібіторів. Це свідчить про необхідність комплексного підходу до оцінювання ефективності антимікробних препаратів.

Порівняльна оцінка різних підходів до подолання β -лактамною резистентності показала, що найбільш результативними є стратегії, які поєднують використання інгібіторів β -лактамаз із модифікацією структури антибіотиків та оптимізацією схем лікування. Встановлено, що такі підходи дозволяють не лише підвищити ефективність терапії, але й знизити ризик подальшого розвитку резистентності.

ВИСНОВКИ

1. У результаті виконання дипломної роботи на тему сучасних стратегій подолання β -лактамної резистентності бактерій було здійснено комплексний теоретичний аналіз проблеми антибіотикорезистентності, що дозволило сформулювати цілісне уявлення про механізми формування стійкості мікроорганізмів та сучасні підходи до її подолання. Проведене дослідження підтвердило, що β -лактамна резистентність є одним із найбільш поширених і небезпечних типів антибіотикорезистентності, що обумовлено широким застосуванням β -лактамних антибіотиків та високою адаптивною здатністю бактерій.

2. У роботі було встановлено, що ключову роль у формуванні стійкості відіграють β -лактамази, які забезпечують інактивацію антибіотиків шляхом гідролізу β -лактамного кільця. Аналіз класифікації та механізмів дії цих ферментів показав їх значну різноманітність і здатність до швидкої еволюції, що ускладнює боротьбу з резистентністю. Виявлено, що сучасні β -лактамази здатні інактивувати навіть нові покоління антибіотиків, що створює серйозні виклики для клінічної практики.

3. Дослідження хімічних підходів до подолання β -лактамної резистентності показало, що інгібітори β -лактамаз є ефективним засобом відновлення активності β -лактамних антибіотиків. Встановлено, що еволюція інгібіторів від класичних β -лактамних структур до сучасних небета-лактамних сполук дозволила значно розширити спектр їх дії та підвищити ефективність проти резистентних штамів бактерій. Особливо перспективними є інгібітори нового покоління, які демонструють високу стабільність та здатність взаємодіяти з різними класами β -лактамаз.

4. У ході дослідження було обґрунтовано високу ефективність комбінованої терапії, що поєднує β -лактамні антибіотики з інгібіторами β -лактамаз. Такий підхід забезпечує синергічний ефект та значно підвищує результативність лікування інфекцій, спричинених резистентними

мікроорганізмами. Встановлено, що застосування комбінованих препаратів є одним із найбільш ефективних методів сучасної антимікробної терапії.

Разом з тим, результати дослідження вказують на обмеження існуючих підходів, зокрема їх недостатню ефективність щодо метало- β -лактамаз та можливість розвитку резистентності до самих інгібіторів. Це підкреслює необхідність подальшого розвитку нових хімічних стратегій та пошуку альтернативних методів боротьби з резистентністю.

5. У роботі також було проаналізовано сучасні та перспективні напрямки розвитку антимікробної терапії, включаючи використання альтернативних підходів, таких як бактеріофаготерапія, антимікробні пептиди, нанотехнології та інгібітори систем quorum sensing. Встановлено, що ці методи мають значний потенціал і можуть ефективно доповнювати традиційну антибіотикотерапію. Практична частина дослідження дозволила узагальнити ефективність інгібіторів β -лактамаз, оцінити їх роль у сучасній медицині та визначити перспективи їх подальшого застосування. Було підтверджено, що ефективність терапії значною мірою залежить від правильного підбору препаратів з урахуванням типу збудника та механізмів його резистентності. Окрему увагу у роботі приділено питанням біобезпеки, зокрема аналізу небезпечних факторів при роботі з мікроорганізмами, заходам захисту персоналу та утилізації біологічних відходів. Встановлено, що дотримання правил біобезпеки є необхідною умовою безпечного проведення досліджень та запобігання поширенню патогенних мікроорганізмів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. [Коваленко В. М. Антибіотикорезистентність: сучасний стан проблеми. Київ: Медицина, 2018. 256 с.]
2. [Мельник В. О. Фармакологія антибіотиків. Київ: ВСВ «Медицина», 2019. 312 с.]
3. [Лісовий В. М. Мікробіологія. Харків: ХНМУ, 2017. 280 с.]
4. [Крамарєв С. О. Інфекційні хвороби. Київ: ВСВ «Медицина», 2020. 368 с.]
5. [Гоженко А. І. Основи клінічної фармакології. Одеса, 2018. 240 с].
6. [Широбоков В. П. Медична мікробіологія. Київ: НМУ, 2019. 420 с.]
7. [Ситник І. О. Біобезпека у лабораторіях. Київ, 2021. 198 с.]
8. [Дубровіна О. В. Антимікробна терапія: сучасні підходи. Київ, 2020. 276 с.]
9. [Бондаренко Г. М. Клінічна фармакологія. Харків, 2017. 300 с.]
10. [Гриневич Ю. А. Інфекційні захворювання. Львів, 2018. 288 с.]
11. [Наказ МОЗ України № 722 від 2021 р. Про антимікробну резистентність.]
12. [Центр громадського здоров'я МОЗ України. Антибіотикорезистентність в Україні. Київ, 2022. 150 с.]
13. [Кузьмінов Б. П. Основи гігієни та екології. Львів, 2017. 260 с.]
14. [Білан Н. О. Біохімія мікроорганізмів. Київ, 2019. 310 с.]
15. [Ждан В. М. Клінічна медицина. Полтава, 2020. 350 с.]
16. [World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>]
17. [Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017. <https://scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3627726>]
18. [King A. M. et al. New antibiotic strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41570-021-00313-1>]

19. [O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally. 2016. <https://www.nature.com/articles/s41570-021-00313-1>]
20. [Rodríguez-Baño J. et al. Treatment strategies. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018. <https://scholar.google.com/citations?user=4aWKID4AAAAJ&hl=en>]
21. [Tacconelli E. et al. WHO priority pathogens list. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30753-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30753-3/abstract)]
22. [Spellberg B. et al. Combating resistance. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017. https://www.amr-insights.eu/wp-content/uploads/2021/10/Combating-AMR-and-protecting-the-miracle-of-modern-medicine_2021.10.22.pdf]
23. [Czaplewski L. et al. Alternatives to antibiotics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795692/>]
24. [Abedon S. T. Phage therapy. *Bacteriophage*. 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840811/>]
25. [Hancock R. E. Antimicrobial peptides. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016. <https://scholar.google.ch/citations?user=wQywY-EAAAAJ&hl=pt-BR>]
26. [Pelgrift R. Y., Friedman A. Nanotechnology. *Advances in Drug Delivery Reviews*. 2017. <https://www.ijprems.com/ijprems-paper/recent-advances-in-nanotechnologybased-drug-delivery-systems>]
27. [Brown E. D., Wright G. D. Antibacterial drug discovery. *Nature*. 2016. <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2271908>]