

Научная статья  
УДК 579.8:[615.33+615.322]  
DOI: 10.31857/S0869769824020179  
EDN: lbz1qk

## Проблема антибиотикорезистентности. Вторичные метаболиты растений: антибактериальные свойства и перспективы применения

А. А. Еркин

*Аскар Арманулы Еркин*  
магистрант  
Оренбургский государственный университет, Оренбург, Россия  
askartlegenov12@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3495-1608>

**Аннотация.** Рассматривается проблема антибиотикорезистентности в мире и причины ее возникновения, а также способы преодоления данной проблемы. Одним из способов является применение вторичных метаболитов растений, обладающих антибактериальными свойствами. Работа включает обзор большого количества исследований, посвященных механизмам действия антибактериальных свойств вторичных метаболитов на бактериальные клетки и возможности их комбинирования с различными антибиотиками для аккумуляции бактерицидного и бактериостатического эффекта и преодоления проблемы резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, вторичные метаболиты растений, комбинированное действие, механизмы действия, обзоры

**Для цитирования:** Еркин А. А. Проблема антибиотикорезистентности. Вторичные метаболиты растений: антибактериальные свойства и перспективы применения // Вестн. ДВО РАН. 2024. № 2. С. 199–212. <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824020179>, EDN: lbz1qk

Original article

## The problem of antibioticresistance. Secondary plant metabolites: antibacterial properties and application prospects

A. A. Yerkin

Askar Armanuly Yerkin  
Master's Student  
Orenburg State University, Orenburg, Russia  
askartlegenov12@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3495-1608>

**Abstract.** The review examines the problem of antibiotic resistance in the world and the causes of resistance, as well as a way to overcome this problem. One of the ways to overcome it is the use of secondary metabolites of plants with antibacterial properties. The review includes a large number of studies on the mechanisms of action of the antibacterial properties of secondary metabolites on bacterial cells and the possibility of combining them with various antibiotics to accumulate bactericidal and bacteriostatic effects and overcome the problem of resistance of microorganisms to antibiotics.

**Keywords:** antibiotic resistance, secondary metabolites of plants, combined action, mechanisms of action, reviews

**For citation:** Yerkin A. A. The problem of antibiotic resistance. Secondary plant metabolites: antibacterial properties and application prospects. *Vestnik of the FEB RAS*. 2024;(2):199–212. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.31857/S0869769824020179>, EDN: lbz1qk

## Введение

Еще в 40–50-х годах XX в. возникла такая проблема, как устойчивость к антибиотикам, дошедшая и до нашего времени. Устойчивость к широкому спектру антибактериальных препаратов многих патогенов является серьезной угрозой для здравоохранения XXI в. [1]. В обзорах О'Нила об антибиотикорезистентности в Великобритании говорилось о том, что из-за данных патогенов к 2050 г. в среднем будет погибать 10 млн чел. в год [2, 3].

Так, к 2010 г. уже более 90% стафилококков и энтерококков, выделенных от пациентов с тяжелыми инфекциями, были устойчивы к большинству антибиотиков [4]. Если не остановить их развитие, то в будущем оно может привести к более смертоносным патогенам, чем сегодня. И помимо проблем, связанных с разработкой новых антибиотиков и в целом с использованием антибиотиков в неоправданно больших количествах, остро стоит проблема понимания истинного бремени устойчивости, особенно в местах с минимальной активностью санэпиднадзора.

На данный момент существует обширный список исследований, оценивающих влияние устойчивых к антибиотикам патогенов на количество случаев заболеваемости, смертности, затраты на общественное здравоохранение, но данные исследования затрагивают, как правило, определенный континент, страну, регион, участок, и нет оценок, охватывающих весь мир и весь спектр патогенных микроорганизмов и взаимодействий между патогеном и антибактериальным препаратом [5–11].

Проблема, связанная с устойчивостью патогенных микроорганизмов к антибиотикам, привела к потребности в новых антибактериальных препаратах. Многие исследованные соединения с высокой антибактериальной активностью проявляли цитотоксические свойства, что приводило к ярко выраженным побочным эффектам [12]. Одной из важнейших задач биомедицины является поиск или создание молекул, проявляющих свойство неселективного антибиотика. Данную задачу можно решить с помощью биологически активных веществ растений, обладающих антибактериальными свойствами.

## Механизмы возникновения антибиотикорезистентности

Со времен открытия пенициллина в поле зрения людей все больше стали попадать микроорганизмы, устойчивые к антимикробным препаратам [13, 14].

Рисунок 1 иллюстрирует основные механизмы резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов.

### Модификация или мутация мишени

Бактерицидное или бактериостатическое действие антибиотиков объясняется взаимодействием между молекулой антибиотика и мишенью в бактериальной клетке. Соответственно, если происходит мутация или модификация мишени, то данное изменение будет влиять на действие антибиотика (рис. 1, а). Спонтанные мутации у бактерий возникают с частотой  $10^{-8}/10^{-9}$ . Это означает, что из  $10^8$ – $10^9$  бактерий одна выработает устойчивость к антибиотику [15]. Основным механизмом быстрого распространения резистентности является горизонтальный перенос генов.

Примером модификации мишени служат пенициллинсвязывающие белки. Данные белки участвуют в синтезе пептидогликана клеточной стенки. Одновременно они являются мишенью для  $\beta$ -лактамных антибиотиков [16]. В том случае, если происходит мутация в гене, ответственном за пенициллинсвязывающие белки, или наблюдается модификация данных белков, то сродство между антибиотиками и белками исчезает, делая бактерии устойчивыми к пенициллину.

Другим примером выступает бактерия *Mycobacterium tuberculosis* – ее устойчивость к рифампицину. Устойчивость объясняется мутацией в гене *rpoB* [17]. Данный ген включает в себя 3534 пары оснований, по результатам многих исследований выяснилось, что мутация в гене происходит в положении 507–533 пары оснований, и именно эта область является ключевой в формировании устойчивости к рифампицину [18, 19].

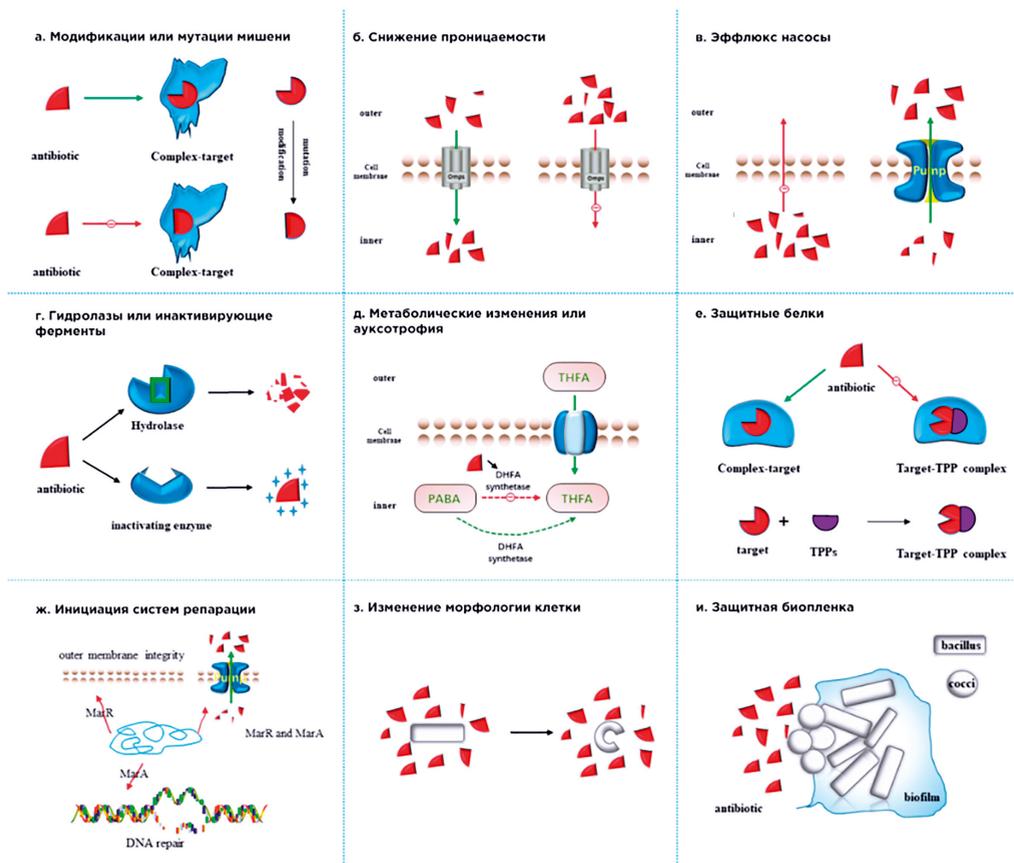


Рис. 1. Основные механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам [24]

### **Снижение проницаемости**

В связи с особенностями строения клеточной стенки у грамположительных и грамотрицательных бактерий некоторые вещества имеют более низкую или высокую проходимость. Так, у грамотрицательных бактерий клеточная стенка представлена в основном липополисахаридом, через данный слой гидрофильные соединения транспортируются посредством специальных белков – поринов [20, 21]. Разный тип поринов синтезируется у разных видов бактерий, при нарушении функционирования порина или при его удалении у бактерий повышается вероятность возникновения резистентности к антибиотику [22]. К примеру, *Pseudomonas aeruginosa* стала более устойчивой ко многим антибиотикам благодаря потере на внешней мембране порина OprD (рис. 1, б) [23].

### **Эффлюкс-насосы**

Эффлюкс-насосы (рис. 1, в) располагаются в плазмолемме и участвуют в транспорте различных веществ. Это мощный и быстродействующий механизм устойчивости [25]. Выделяют пять семейств эффлюкс-насосов:

- MFS (Major Facilitator Superfamily)
- MATE (Multidrug and Toxic compound Extrusion)
- SMR (Small Multidrug Resistance)
- RND (Resistances Nodulations Division)
- ABC (ATP-binding Cassette superfamily)

Наиболее значимы в клинической практике эффлюкс-насосы семейства RND. Примерами насосов семейства RND являются Tet-помпы (тетрациклин) или Mef-помпы (макролиды). MexAB-OprM эффлюкс-насос семейства RND откачивает широкий спектр токсических веществ, что придает синегнойной палочке высокую устойчивость к β-лактамам, хлорамфениколу, тетрациклину, триметоприму, сульфаметоксазолу и некоторым фторхинолонам [25].

### **Гидролазы или инактивирующие ферменты**

В развитии механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам одну из важнейших ролей играют инактивирующие антибиотики ферменты (рис. 1, з). Наиболее широко известными ферментами, нарушающими работу антибиотиков, являются β-лактамазы. Данные ферменты ковалентно связываются с карбонильной частью молекулы антибиотика, приводя его к деградации.

Для лечения туберкулеза и проказы в первую очередь применяют рифампицин. Механизм действия рифампицина заключается в ингибировании РНК-полимеразы, т.е. в нарушении процессов транскрипции. Команда исследователей из института Фридриха Леффлера обнаружила NAD-зависимые ферменты, инактивирующие действие рифампицина [31].

### **Метаболические изменения или ауксотрофия**

Результаты исследования, проведенные Зампьеры [26], показывают, что мутации в генах, участвующих в метаболических процессах, могут приводить к возникновению устойчивости к антибиотикам у патогенного штамма кишечной палочки (рис. 1, д). Так, мутация в гене, кодирующем фермент 2-оксоглутаратдегидрогеназы, подавляет активность цикла трикарбоновых кислот, и метаболическая токсичность, вызываемая антибиотиком, не возникает [27].

Некоторые антибиотики являются аналогами нормальных метаболитов, которые конкурируют с ними за каталитический центр фермента. Так, сульфаниламид выступает структурным аналогом ПАБК (парааминобензойной кислоты), ПАБК – предшественник тетрагидрофолата, необходимого для жизнедеятельности бактерий метаболита. Встраивание молекулы сульфаниламида в активный центр фермента

дигидроптероатсинтетазы приводит к инактивации фермента. Данный фермент ответственен за синтез фолатов, соответственно, синтез фолатов не происходит, рост и развитие бактерий останавливается.

### **Защитные белки**

Синтез белков, защищающих мишени антибиотиков, является одним из механизмов ответа бактерий на воздействие (рис. 1, е). Исследователи под руководством Шаркея выделили три типа защитных белков [29].

*Первый тип.* Защитные белки, связываясь с рибосомами, препятствуют связыванию с ними молекул тетрациклина и тем самым сохраняют биосинтетические процессы в бактериальной клетке. Было обнаружено 13 классов протективных белков первого типа.

*Второй тип.* Механизм данного типа защитных белков основывается на конформационном изменении мишени антибиотика, так чтобы молекула антибиотика не могла связаться с мишенью. Эта группа защитных белков является основным источником устойчивости бактерий к линкомицинам, макролидам, азадонам, фенолам, плевромутилинам и стропограмминам групп А и В.

*Третий тип.* Защитные белки рассматриваемого типа работают следующим образом. Инактивированные мишени в комплексе с антибиотиками под действием этих белков изменяют свою конформацию таким образом, что начинают функционирование даже будучи связанными с антибиотиками. Так, один из механизмов резистентности *Staphylococcus aureus* к фузидиевой кислоте объясняется приобретением гена, кодирующего защитный белок третьего типа – FusB (FusB – protein). Фузидиевая кислота, взаимодействуя с фактором элонгации EF-G (elongation factor G), ингибирует синтез белка. Однако белок FusB, связываясь с EF-G, даже в присутствии фузидиевой кислоты приводит к диссоциации EF-G от рибосом, и как только комплекс FusB + EF-G + фузидиевая кислота покидает рибосому, фузидиевая кислота отделяется от EF-G, поскольку имеет низкое сродство к свободному EF-G, и затем фузидиевая кислота может быть удалена благодаря активному транспорту, а синтез белка продолжится [30].

### **Инициация систем репарации**

Оперон множественной антибиотикорезистентности у кишечных бактерий управляет репарацией ДНК и целостностью внешней мембраны (рис. 1, ж). Локус множественной антибиотикорезистентности MAR (multiple antibiotic resistance) у *E. coli* является определяющим фактором перекрестной резистентности к тетрациклинам, хинолам и β-лактамам. Белок, кодируемый генами локуса MAR, MarA усиливает регуляцию генов, необходимых для репарации ДНК, тем самым уменьшая повреждение ДНК, вызванное антибиотиками [24].

Инициация систем репарации снижает скорость проникновения антибиотиков в клетки и воздействие на клеточные структуры. Системы репарации полностью не устраняют бактериостатический эффект антибиотиков, но повышают толерантность бактерий к ним.

### **Изменение морфологии клеток**

Эффективность действия антибиотиков зависит также от морфологии клеток. Из рис. 1, з следует, что увеличение объема клетки приводит к разбавлению антибиотиков.

Исследования, проведенные в университете Ньюкасла (Великобритания), показали, что клетки *Caulobacter crescentus*, изменяя свою морфологию (рис. 2), смогли восстановить темп деления и роста, какими они были до воздействия на них антибиотиками [28]. После того как антибиотик был удален, морфология клеток вернулась к первоначальной форме через несколько поколений. Можно сделать



Рис. 2. Модель, показывающая переключение бактерии с клеточной стенки на L-форму [28]

вывод о том, что некоторые бактерии приспособились менять свою морфологию и нивелировать действие антибактериальных препаратов.

### ***Бактериальная биопленка***

Биопленка – сообщество микроорганизмов, располагающихся на инертных объектах, например на слизистых оболочках организма. Такие сообщества чаще всего представлены разными видами бактерий. Разнообразию бактерий в сообществе способствует изменению структуры биопленки, чем больше разных видов бактерий в сообществе, тем выше защитная способность биопленки и больше шансов развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам (рис. 1, *и*).

### **Вторичные метаболиты растительного происхождения**

Растения являются автотрофными организмами, следовательно, наряду с основным, первичным метаболизмом у них присутствует вторичный метаболизм. Он позволяет накапливать разные химические соединения, играющие немалую роль в жизнедеятельности растений. Химические соединения, образуемые во вторичном метаболизме, соответственно, называются вторичными метаболитами (ВМ).

Функции вторичных метаболитов связывают с иммунной системой растений. Также вторичные метаболиты действуют как аллелопатические вещества, влияющие на рост и развитие других растений, участвуют в привлечении опылителей и в адаптации растительного организма.

Поиск и изучение соединений вторичного метаболизма растений является важной задачей, поскольку благодаря полученным знаниям имеется возможность применять данные соединения в различных сферах и отраслях промышленности [32].

### ***Классификация ВМ растений***

Классификацию вторичных метаболитов можно основывать на различных критериях, но главным является путь биосинтеза.

На базе данного критерия выделяют три большие группы вторичных метаболитов: алкалоиды, терпены и фенольные соединения.

*Алкалоиды* – широко распространенная группа химических соединений, содержащих по меньшей мере один атом азота и образующих кольцо. Алкалоиды присутствуют в виде солей органических кислот в разных частях растений. Так, в листьях содержится никотин, в коре – хинин и цинхонин, в семенах – стрихнин, в корнях – равельфинин, пунарнавин.

В классификации алкалоидов также присутствуют несколько критериев, основным из которых является биосинтетическое происхождение. Выделяют истинные алкалоиды (кокаин), проалкалоиды (эфедрин), псевдоалкалоиды (соланидин).

На данный момент было выявлено около 15 000 алкалоидов, но так как большинство представителей растительного мира остаются неоткрытыми, то ясно, что имеется широкое поле для исследований и исследователей.

*Терпеноиды* составляют самую большую группу вторичных метаболитов и состоят из изопреновых звеньев. Эти ВМ представляют собой непредельные соединения с открытой цепью или циклические ненасыщенные соединения, имеющие одну либо несколько двойных связей. Следовательно, они легко вступают в реакцию с водородом, галогеном, кислотами и др. Некоторые терпеноиды имеют в составе  $\gamma$ -лактоновое кольцо, которое определяет их биологическую активность, в том числе токсичность.

Классификация терпеноидов основывается на количестве изопреновых звеньев, соответственно выделяют: монотерпены (лимонен), сесквитерпены (артемизин), дитерпены (форсколин), тритерпены ( $\alpha$ -амирин), тетратерпены ( $\beta$ -каротин) и политерпены (каучук).

Помимо терпеноидов растения также производят большое количество вторичных метаболитов ароматической группы – *фенольных соединений*, содержащих одну или несколько гидроксильных групп. То есть характерной чертой для данной группы вторичных метаболитов является наличие ароматического кольца и гидроксильной группы.

Классификация фенольных соединений осуществляется на основе количества ароматических веществ и присоединенных к ним атома углерода. Исходя из этого можно выделить группы с одним, двумя ароматическими кольцами и полимерные фенольные соединения.

Фенольные соединения выполняют различные функции в растительном организме, основной из них является защита от фитопатогенных микроорганизмов. Для этого растения синтезируют фитоалексины, которые, в свою очередь, являются фенольными соединениями.

## **Антибактериальное действие ВМ растений**

### ***Алкалоиды***

Пиперин – алкалоид пиперидинового типа, выделенный из *Pipernigrum* и *Piperlongum*. При одновременном применении с ципрофлоксацином ингибировали рост мутантного *S. aureus*, а также заметно снижали значения МИК (минимальной ингибирующей концентрации) для *S. aureus* [33]. Совместное применение пиперина и гентамицина было эффективным при комбинированной инфекции MRSA (метициллинрезистентный золотистый стафилококк) [34]. Было изучено применение пиперина в качестве ингибитора эффлюкс-насоса, результаты показали, что это соединение влияет на активность эффлюкс-насоса NorA у *S. aureus* MRSA. Антибактериальные свойства были показаны против *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella sp.* и *E. coli* (рис. 3).

При одновременном применении рифампицина и пиперина в соотношении 3:7 было выявлено их синергидное взаимодействие в отношении *S. aureus* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [35]. Комбинированный препарат (рифампицин 200 мг + пиперин 10 мг) оказывает меньшее токсическое действие на человека в сравнении с обычным рифампицином. Соединение пиперина было использовано в качестве ингибитора эффлюкс-насоса, результаты показали, что пиперин влияет на активность эффлюкс-насоса NorA у МЛУ *S. aureus* [36]. Пиперин в концентрации 12,5 и 25 мкг/мл заметно снижал МИК для *S. aureus* (ATCC29213) [37].

Берберин – изохинолиновый алкалоид, выделен из растений семейства барбарисовых (*Berberidaceae*). Издревле применяется в китайской народной медицине.

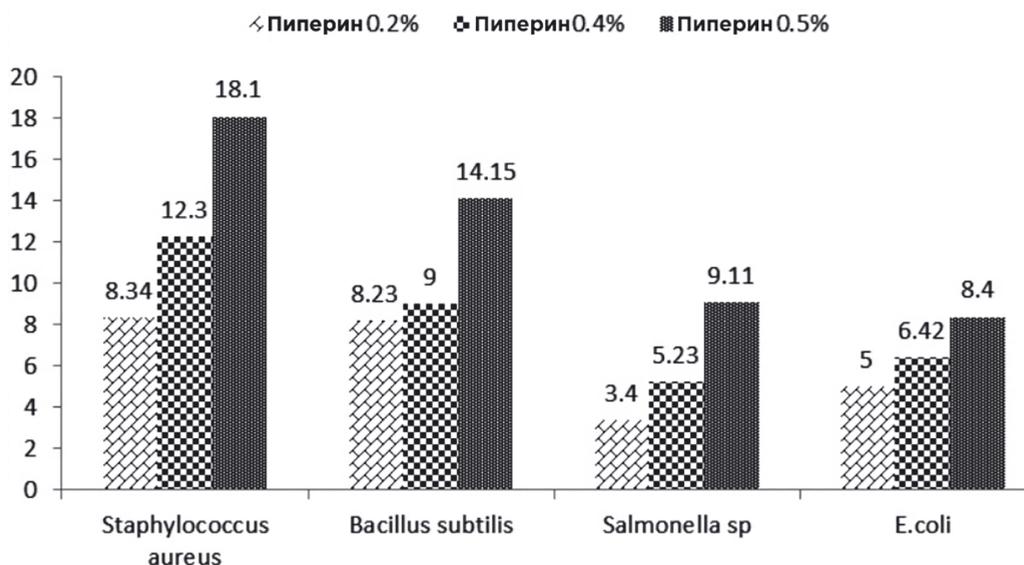


Рис. 3. Зоны ингибирования под действием экстракта пиперина (в мм) [33]

Проявляет противомикробную активность. Так, берберин является ДНК-лигандом, и некоторые оказываемые им эффекты, в частности удлинение бактериальных клеток, могут быть объяснены связыванием или повреждением ДНК и последующей индукцией бактериального SOS-ответа [38]. В результате исследований было выявлено ингибирующее действие берберина на деление бактериальной клетки. На рис. 4 видим, что флуоресцентные красители распределились равномерно по клетке, это говорит о том, что у обработанных берберином клеток была нарушена полимеризация белка FtsZ (бактериальный гомолог тубулина). Белок FtsZ участвует в формировании перегородки между делящимися клетками.

Томатидин – анаболический алкалоид, выделен из семейства пасленовых (помидоры, баклажан и т.д.). Исследователи из университета Шербрука выявили синер-

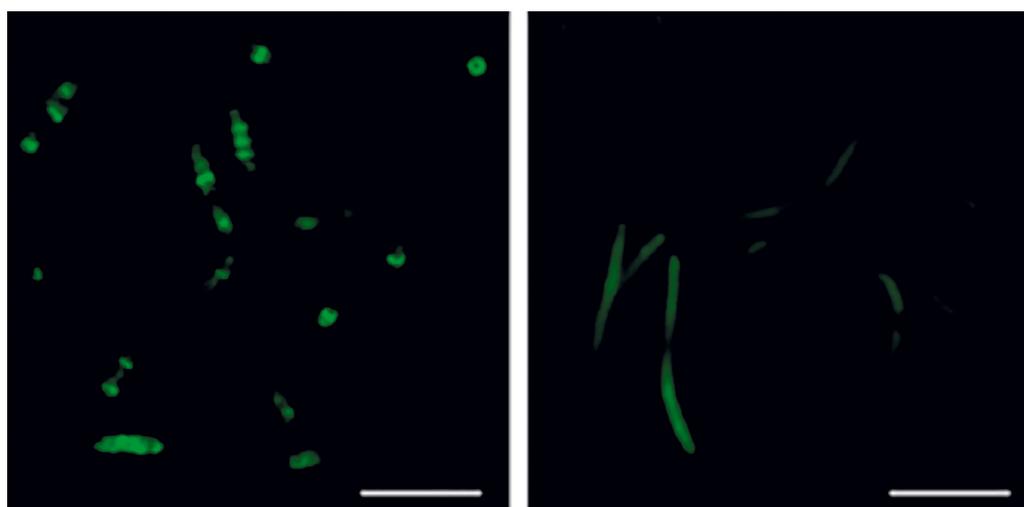


Рис. 4. Эффект воздействия берберина на морфологию клеток *E. coli*: слева – клетки, не обработанные, справа – обработанные берберином [38]

гидный эффект взаимодействия тоmatiдина с гентамицином и ципрофлоксацином против как грамположительных (*S. aureus*), так и грамотрицательных (*P. aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*) бактерий [39].

Конесин – алкалоид, полученный из растений семейства кутровых (Arosynaceae). Обладает антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Также использовался в качестве соединения, модифицирующего устойчивость *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам. Благодаря исследованиям сотрудников университета имени принца Сонгла (Тайланд) была выяснена способность конесина ингибировать эффлюкс-насос *A. baumannii*, тем самым делая данный патоген более чувствительным к антибиотикам [40].

### Терпены

Терпены широко распространены в природе, присутствуют почти во всех организмах разной сложности строения и выполняют разнообразные функции. В растениях терпены находятся главным образом в генеративных органах (цветки, плоды). Обладая антибактериальной активностью, они участвуют в противомикробной защите растений.

Карвон – один из терпенов, который может быть потенциально использован как антибактериальный препарат. Были получены данные об активности карвона по отношению к *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* и *E. coli* (см. таблицу). Так, одной из мишеней действия карвона является ДНК. Результаты многих исследований демонстрировали, что поврежденная карвоном ДНК преобразует сверхспиральную ДНК в открытую кольцевую ДНК, линейную ДНК и далее фрагментированную ДНК. Это индуцирует гибель клеток из-за потери метаболического контроля [41]. Карвон также обладает антифунгицидным свойством против *Candida albicans*, ингибируя переход дрожжевой формы кандиды в нитчатую (нитчатая форма кандиды ответственна за патогенность гриба).

Тимол – монотерпен, полученный из растений семейства яснотковых (Lamiaceae). Как и карвон, обладает и антибактериальным, и антифунгицидным свойством. Антибактериальные свойства тимола и карвона были проверены по отношению к *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* (см. таблицу).

В результате исследования минимальная ингибирующая концентрация для тимола составила 0,005–0,008 мг/мл и для карвона – 0,007–0,008 мг/мл [42].

Механизм антибактериального действия терпенов состоит в их липофильных свойствах. Таким образом, терпены, влияя на структуру мембраны, изменяют ее текучесть и проницаемость.

Зоны ингибирования под действием тимола и карвона [41]

Бактерия	Зона ингибирования, мм		
	Тимол	Карвон	Ципрофлоксацин
<i>E. coli</i>	19	18	25
<i>E. aerogenes</i>	23	20	25
<i>P. aeruginosa</i>	28	19	26
<i>S. aureus</i>	26	25	25

### Фенольные соединения

Фенольные соединения (флавоноиды) широко распространены в природе и издавна применяются в медицине. Фенолы проявляют высокую антибактериальную активность, а также способны усиливать действие некоторых антибиотиков.

Основным противомикробным действием фенолов является способность подавлять эффлюкс-насосы устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий.

Одним из перспективных соединений является ресвератрол. Ресвератрол синтезируется некоторыми растениями в ответ на воздействие паразитов, грибов и бактерий. Данный фенол, согласно исследованиям, способен подавлять эффлюкс-насос *Campylobacter jejuni* [43].

По результатам исследований М. Вестергаарда мишенью ресвератрола является связывание АТФ-синтазы у *E. coli* [44]. А. Хотра выявил подобную мишень действия ресвератрола у *Mycobacterium smegmatis* [45]. Данное соединение также способно воздействовать на белок FtsZ, который, как уже говорилось выше, ответственен за деление бактериальной клетки.

Ингибитором эффлюкс-насосов может быть еще одно фенольное соединение – биоханин А. Исследования, проведенные в Гонконгском университете, выявили антибактериальную активность против МЛУ *S. aureus* путем подавления экспрессии эффлюкс-насоса [46]. Сообщалось также о высокой антибактериальной активности биоханина А по отношению к *Xanthomonas axonopodis* [47]. Механизмом действия является ингибирование репликации ДНК и образования жгутиков. Биоханин А проявлял активность и против внутриклеточной бактерии рода *Chlamydia* [48].

Кемпферол – еще один флавоноид, выделенный из растений семейств живокость (*Delphinium*), камелия (*Camellia*).

Доказано, что кемпферол обладает антибактериальным эффектом против флуконазолустойчивых патогенов. Дж. Холлер с соавт. получили данные о том, что рамнозид кемпферола, выделенный из растения пиррозия язычная *Pyrrosia lingua*, в комбинации с ципрофлоксацином усиливает свойство последнего по отношению к мутантному штамму *S. aureus*, сверхэкспрессирующее эффлюкс-насос [49].

Гибридизация антибиотиков со вторичными метаболитами растений привлекает все больший интерес исследователей, поскольку многочисленные результаты свидетельствуют о среднем и сильном антибактериальном эффекте вторичных метаболитов. Имеются также работы, указывающие на повышение антибактериальных свойств антибиотиков в комбинации с вторичными метаболитами, что подтверждает желаемый двойной способ действия.

## Заключение

Из вышеизложенного следует, что вторичные метаболиты, продуцируемые растительными организмами и предназначенные для защиты растений от фитопатогенов, характеризуются выраженной антибактериальной активностью.

Различные семейства растений, которые были протестированы, продемонстрировали, что их представители обладают уникальной комбинацией вторичных метаболитов с различными механизмами подавления бактерий.

Несколько вторичных метаболитов проявили высокоэффективную антимикробную активность. В некоторых случаях растительные экстракты, содержащие эти фитохимические вещества, имели более высокую зону ингибирования, чем антибиотики. В настоящее время проводятся новые исследования по выявлению, очистке и тестированию антимикробной активности различных вторичных метаболитов.

Вторичные метаболиты способны помочь в лечении инфекционных заболеваний с повышенной устойчивостью к современным антибиотикам. Они могли бы обеспечить альтернативное медицинское лечение во многих, особенно развивающихся странах, где населению затруднен доступ к услугам здравоохранения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Christopher J.L., Murray K., Shunji I., Fablina Sh., Swetschinski L., Aguilar G.R., Gray A. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // *Lancet*. 2022. Vol. 399. P. 629–655.
2. Review on antimicrobial resistance 2016. URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (дата обращения: 09.10.2023).
3. Review on antimicrobial resistance 2014. URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf) (дата обращения: 09.10.2023).
4. Zuk M., Dorotkiewicz-Jach A., Drulis-Kawa Z. Bactericidal activities of GM flax seedcake extract on pathogenic bacteria clinical strains. // *BMC Biotechnol.* 2020. N14. P. 70–75.
5. Antibiotic resistance threats in the United States / US Department of Health and Human Services; US Centers for Disease Control and Prevention. 2019. N12. P. 148–152.
6. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon // *Pathog. Glob. Health.* 2018. Vol. 109 (7). P. 309–318.
7. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. URL: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241509763> (дата обращения: 10.10.2023).
8. Naylor N.R., Atun R., Zhu N. et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2018. N25. P. 7–58.
9. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19 (1). P. 56–66.
10. Lim Ch., Takahashi E., Hongsuwan M. et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country // *Elife.* 2016. Vol. 5. P. 518–582.
11. Temkin E., Fallach N., Almagor J. et al. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study // *Lancet Glob. Health.* 2018. Vol. 6. P. 969–979.
12. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.H. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 200–211.
13. Ge M., Chen Z., Russell H., Onishi H.R., Kohler J., Silver L. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala // *Science.* 1999. Vol. 284. P. 507–511.
14. Olaitan A.O. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria // *Front. Microbiol.* 2022. N26. P. 605–643.
15. Moffatt J.H., Harper M., Harrison P., Hale J.D., Vinogradov E. Colistin resistance in *A. baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. N54. P. 4971–4977.
16. Eliopoulos G.M. Quinolone resistance mechanisms in pneumococci // *Clin. Infect. Dis.* 2020. N15. P. 350–356. DOI: 10.1086/428052.
17. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018. Vol. 1354. P. 12–31.
18. Jacoby G.A. Mechanisms of resistance to quinolones // *Clin. Infect. Dis.* 2005. N15. P. 120–126.
19. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6 (9). a025320.
20. Sheed K.A., Phelan J.E. Characterization of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Khyber Pakhtunkhwa // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 141–194.
21. Campbell E.A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase // *Cell.* 2022. Vol. 104 (6). P. 901–912.
22. Koch A., Mizrahi V., Warner D.F. The impact of drug resistance on *Mycobacterium tuberculosis* physiology: what can we learn from rifampicin? // *Emerg. Microbes Infect.* 2014. Vol. 3 (3). P. 17–25.
23. Zaw M.T., Emran N.A., Lin Z. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Infect. Public. Health.* 2018. Vol. 11 (5). P. 605–610.
24. Zampieri M. The genetic underground of antibiotic resistance // *Science.* 2021. N371. P. 783–784.
25. Daoud Z., Kourani M., Saab R. et al. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Lebanese patients between 2005 and 2009 // *Rev. Esp. Quimioter.* 2020. Vol. 24 (2). P. 84–90.
26. Chen H., Wang X., Yin Y. et al. Molecular characteristics of oxazolidinone resistance in enterococci from a multicenter study in China // *BMC Microbiol.* 2019. Vol. 19 (1). P. 162.
27. Konovalova A., Kahne D., Silhavy Th. Outer membrane biogenesis // *Annu. Rev. Microbiol.* 2017. N71. P. 539–556.
28. Mickiewicz K.M., Yoshikazu K., Drage L. et al. Possible role of L-form switching in recurrent urinary tract infection // *Nat. Com.* 2019. Vol. 10 (1). 4379.

29. Greene N.P., Kaplan E., Crow A., Koronakis V. Antibiotic resistance mediated by the MacB ABC transporter family: A structural and functional perspective // *Front. Microbiol.* 2018. N9. P. 950.
30. Studemeister A.E., Quinn J.P. Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. Vol. 32 (8). P. 1267–1268.
31. Kornelsen V., Kumar A. Update on multidrug resistance efflux pumps in *Acinetobacter* spp. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021. Vol. 65 (7). P. 514–521.
32. Raskin I., Ribnicky D., Komarnytsky S. et al. Plants and human health in the twenty-first century // *Trends Biotechnol.* 2002. Vol. 20 (12). P. 522–531.
33. Hikal D. Antibacterial activity of piperine and black pepper oil // *Biosci. Biotechn. Res. Asia.* 2018. Vol. 15 (4). P. 877–880.
34. Khameneh B., Iranshahy M., Ghandadi M. et al. Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of co-loaded piperine and gentamicin nanoliposomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015. Vol. 41 (6). P. 989–994.
35. Mgbeahuruike E.E. et al. Antimicrobial and synergistic effects of commercial piperine and piperlongumine in combination with conventional antimicrobials // *Antibiotics (Basel).* 2019. Vol. 8 (2). P. 55.
36. Nagendran Tharmalingam, Sa-Hyun Kim, Min Park et al. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells // *Infect. Agent. Cancer.* 2014. Vol. 9 (1). P. 43–45.
37. Amit Kumar Tripathi, Anup Kumar Ray, Sunil Kumar Mishra. Molecular and pharmacological aspects of piperine as a potential molecule for disease prevention and management: evidence from clinical trials // *Beni-Suef Univ. J. Basic. Appl. Sci.* 2022. Vol. 11 (1). P. 16.
38. Somma A., Canè C., Rotondo N. et al. A comparative study of the inhibitory action of berberine derivatives on the recombinant protein FtsZ of *E. coli* // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (6). P. 5674.
39. Soltani R., Fazeli H. et al. Evaluation of the synergistic effect of Tomatidine with several antibiotics against standard and clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. // *Iran J. Pharm. Res.* 2017. Vol. 16 (1). P. 290–296.
40. Siriyong T. Conessine, as resistance-modifying agents against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Microb. Drug Resist.* 2022. N22. P. 273–282.
41. Jeong Yoon Kim, Ju Yeon Kim, Jae Yeon Park et al. Synergistic bactericidal effects of carvone and  $\beta$ -lactams against *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* // *Appl. Biol. Chem.* 2023. N66. P. 45–58.
42. Althunibat O.Y., Qaralleh H., Al-Dalin S.Y.A. et al. Effect of thymol and carvacrol, the major components of *Thymus capitatus* on the growth of *Pseudomonas aeruginosa* // *J. Pure Appl. Microbiol.* 2016. N10. P. 367–374.
43. Klančnik A., Sikic M., Smole M.S. Jejuni planktonic and biofilm cells, mediated via the CmeABC efflux pump // *J. Appl. Microbiol.* 2017. N122. P. 65–77.
44. Vestergaard M. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019. N53. P. 716–723.
45. Hotra A., Manuel S., Biucovic G. et al. Deletion of a unique loop in the mycobacterial F-ATP synthase  $\gamma$  subunit sheds light on its inhibitory role in ATP hydrolysis-driven  $H^+$  pumping // *FEBS J.* 2016. Vol. 283 (10). P. 1947–1961.
46. Zou D., Xie K., Wang H., Chen Y., Xie M. Inhibitory effects of Biochanin A on the efflux pump of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) // *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 2014. Vol. 54 (10). P. 1204–1211.
47. Kai-Xuan Hu, Xin-Chi Shi, Dong Xu et al. Antibacterial mechanism of Biochanin A and its efficacy for the control of *Xanthomonas axonopodis* pv. *glycines* in soybean // *Pest Manag. Sci.* 2021. Vol. 77 (4). P. 1668–1673.
48. Hanski L., Genina N., Uvell H. et al. Inhibitory activity of the isoflavone Biochanin A on intracellular bacteria of genus *Chlamydia* and initial development of a buccal formulation // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9 (12). e115115.
49. Holler J.G., Christensen S.B., Slotved H.C. et al. Novel inhibitory activity of the *Staphylococcus aureus* NorA efflux pump by a kaempferol rhamnoside isolated from *Persea lingue* Nees // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67 (5). P. 1138–1144.

## REFERENCES

1. Christopher J.L., Murray K., Shunji I., Fablina Sh., Swetschinski L., Aguilar G.R., Gray A. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399:629–655.
2. Review on antimicrobial resistance 2016. URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf) (date of application: 09.10.2023).

3. Review on antimicrobial resistance 2014. URL: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf) (date of application: 09.10.2023).
4. Zuk M., Dorotkiewicz-Jach A., Drulis-Kawa Z. Bactericidal activities of GM flax seedcake extract on pathogenic bacteria clinical strains. *BMC Biotechnology*. 2020;(14):70–75.
5. Antibiotic resistance threats in the United States. US Department of Health and Human Services; US Centers for Disease Control and Prevention. 2019;(12):148–152.
6. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens Global Health*. 2018;(7):309–318.
7. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. URL: <https://www.who.int/ru/publications/item/9789241509763> (date of application: 10.10.2023).
8. Naylor N.R., Atun R., Zhu N. et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2018;(25):7–58.
9. Cassini A., Högberg L. D., Plachouras D. et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;(1):56–66.
10. Lim Ch., Takahashi E., Hongsuwan M. et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *Elife*. 2016;(5):518–582.
11. Temkin E., Fallach N., Almagor J. et al. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study. *Lancet Global Health*. 2018;6:969–979.
12. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.H. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–211.
13. Ge M., Chen Z., Russell H., Onishi H.R., Kohler J., Silver L. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala. *Science*. 1999;284(5413):507–511.
14. Olaitan A. O. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2022;(26):605–643.
15. Moffatt J.H., Harper M., Harrison P., Hale J.D., Vinogradov E. Colistin resistance in *A. baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;(54):4971–4977.
16. Eliopoulos G.M. Quinolone resistance mechanisms in pneumococci. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;(15):350–356.
17. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals New York Academy Sciences*. 2018;1354(1):12–31.
18. Jacoby G.A. Mechanisms of resistance to quinolones. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;(15):120–126. DOI: 10.1086/428052.
19. Hooper D.C., Jacoby G.A. Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;6(9). a025320.
20. Sheed K.A., Phelan J.E. Characterization of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Khyber Pakhtunkhwa. *Scientific Reports*. 2021;11(1):141–194.
21. Campbell E.A. Structural mechanism for Rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2022;104(6):901–912.
22. Koch A., Mizrahi V., Warner D.F. The impact of drug resistance on *Mycobacterium tuberculosis* physiology: what can we learn from Rifampicin? *Emerging Microbes and Infections*. 2014;3(3):17–25.
23. Zaw M.T., Emran N.A., Lin Z. Mutations inside Rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with Rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Infection and Public Health*. 2018;11(5):605–610.
24. Zampieri M. The genetic underground of antibiotic resistance. *Science*. 2021;(371):783–784.
25. Daoud Z., Kourani M., Saab R. et al. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from Lebanese patients between 2005 and 2009. *Revista Espanola de Quimioter*. 2020;24(2):84–90.
26. Chen H., Wang X., Yin Y. et al. Molecular characteristics of oxazolidinone resistance in enterococci from a multicenter study in China. *BMC Microbiology*. 2019;19(1):162.
27. Konovalova A., Kahne D., Silhavy Th. Outer Membrane Biogenesis. *Annual Review of Microbiology* 2017;(71):539–556.
28. Mickiewicz K.M., Yoshikazu K., Drage L. Possible role of L-form switching in recurrent urinary tract infection. *Nature Communication*. 2019;10(1):4379.
29. Greene N.P., Kaplan E., Crow A., Koronakis V. Antibiotic resistance mediated by the MacB ABC transporter family: A structural and functional perspective. *Frontiers in Microbiology*. 2018;(9):950.
30. Studemeister A.E., Quinn J.P. Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;32(8):1267–1268.

31. Kornelsen V., Kumar A. Update on multidrug resistance efflux pumps in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(7):514–521.
32. Raskin I., Ribnicky D., Komarnytsky S. et al. S. Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in Biotechnology*. 2002;20(12):522–531.
33. Hikal D. Antibacterial activity of piperine and black pepper oil. *Biosciences. Biotechnology Research Asia*. 2018;15(4):877–880.
34. Khameneh B., Iranshahy M., Ghandadi M. et al. Investigation of the antibacterial activity and efflux pump inhibitory effect of co-loaded piperine and gentamicin nanoliposomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2015;41(6):989–994.
35. Mgbeahuruike E.E. et al. Antimicrobial and synergistic effects of commercial piperine and piperlongumine in combination with conventional antimicrobials. *Antibiotics* (Basel). 2019;8(2):55.
36. Nagendran Tharmalingam, Sa-Hyun Kim, Min Park et al. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells. *Infectious Agents and Cancer*: 2014;9(1):43–45.
37. Amit Kumar Tripathi, Anup Kumar Ray, Sunil Kumar Mishra. Molecular and pharmacological aspects of piperine as a potential molecule for disease prevention and management: evidence from clinical trials. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2022;11(1):16.
38. Somma A., Canè C., Rotondo N. et al. A comparative study of the inhibitory action of berberine derivatives on the recombinant protein FtsZ of *E. coli*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5674.
39. Soltani R., Fazeli H. et al. Evaluation of the synergistic effect of Tomatidine with several antibiotics against standard and clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(1):290–296.
40. Siriyong T. Conessine, as resistance-modifying agents against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Drug Resistance*. 2022;(22):273–282.
41. Jeong Yoon Kim, Ju Yeon Kim, Jae Yeon Park et al. Synergistic bactericidal effects of carvone and  $\beta$ -lactams against *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*. *Applied Biological Chemistry*. 2023;(66):45–58.
42. Althunibat O. Y., Qaralleh H., Al-Dalin S.Y.A. et al. Effect of thymol and carvacrol, the major components of *Thymus capitatus* on the growth of *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2016;(10):367–374.
43. Klančnik A., Sikic M., Smole M.S. Jejuni planktonic and biofilm cells, mediated via the CmeABC efflux pump. *Journal of Applied Microbiology*. 2017;(122):65–77.
44. Vestergaard M. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;(53):716–723.
45. Hotra A., Manuel S., Biucovic G. et al. Deletion of a unique loop in the mycobacterial F-ATP synthase  $\gamma$  subunit sheds light on its inhibitory role in ATP hydrolysis-driven H(+) pumping. *FEBS Journal*. 2016;283(10):1947–1961.
46. Zou D., Xie K., Wang H., Chen Y., Xie M. Inhibitory effects of Biochanin A on the efflux pump of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2014;54(10):1204–1211.
47. Kai-Xuan Hu., Xin-Chi Shi., Dong Xu et al. Antibacterial mechanism of Biochanin A and its efficacy for the control of *Xanthomonas axonopodis* pv. *glycines* in soybean. *Pest Management Science*. 2021;77(4):1668–1673.
48. Hanski L., Genina N., Uvell H. et al. Inhibitory activity of the isoflavone biochanin A on intracellular bacteria of genus *Chlamydia* and initial development of a buccal formulation. *PLoS ONE*. 2014;9(12). e115115.
49. Holler J.G., Christensen S.B., Slotved H.C. et al. Novel inhibitory activity of the *Staphylococcus aureus* NorA efflux pump by a kaempferol rhamnoside isolated from *Persea lingue* Nees. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(5):1138–1144.