

ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2020 г. Н. В. Давидович, Н. В. Соловьева, Е. Н. Башилова, Т. А. Бажукова

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Проблема нерационального использования антибактериальных препаратов и растущей стремительными темпами антибиотикорезистентности является глобальной эндоэкологической катастрофой и медико-социальной угрозой современному обществу. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю и профилактике заболеваний, смертность от инфекционных болезней к 2050 году составит около 10 млн человек в год и выйдет на одно из первых мест наравне с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, развитие антибиотикорезистентности является частью эволюции бактерий, их адаптации к новым изменяющимся условиям обитания. С момента открытия А. Флемингом пенициллина в 1928 году ни один antimicrobial препарат не избежал появления бактериальной резистентности. С момента открытия нового антибиотика до появления первых резистентных к нему штаммов микроорганизмов проходит 1–2 года, что говорит о высокой изменчивости и пластичности генетического аппарата бактерий. В настоящем литературном обзоре раскрываются основные эволюционные и эндоэкологические аспекты возникновения бактериальной устойчивости, необходимые для поиска рационального подхода и решения проблемы антибиотикорезистентности. Описаны механизмы действия как летальных, так и субингибирующих концентраций антибактериальных препаратов на бактериальную популяцию, аспекты селекции бактерий с повышенным числом мутаций, а также способы повышения числа мутаций микроорганизмов за счет прямого мутагенного эффекта антибиотиков, включая окислительное повреждение, дисбаланс нуклеотидного пула и общие реакции на стресс. Однако важнейшим механизмом эволюции и адаптации бактерий, включая ускользание от иммунного ответа, а также распределение генов, повышающих вирулентность и устойчивость к антибиотикам, является получение чужеродных последовательностей ДНК из других организмов посредством горизонтального переноса генов. Таким образом, знание механизмов резистентности может помочь предотвратить нерациональное использование антибиотиков и стать важнейшим этапом в понимании экологии и эволюции бактерий и их симбиотических взаимоотношений с макроорганизмом.

Ключевые слова: эндоэкологические аспекты антибиотикорезистентности, антибиотики, эволюция бактерий, горизонтальный перенос генов, литературный обзор

ENDOECOLOGICAL ASPECTS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: A LITERATURE REVIEW

N. V. Davidovich, N. V. Solovieva, E. N. Bashilova, T. A. Bazhukova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The problem of irrational use of antibacterial drugs and the rapidly growing antibiotic resistance can be viewed as an endoecological disaster and a threat to modern society. According to the forecasts of the World Health Organization and the Center for Disease Control and Prevention, the mortality rate due to infectious diseases by 2050 will constitute 10 million people a year and will join neoplasms and cardiovascular diseases as the leading causes of death. On the other hand, the development of antibiotic resistance is a part of the evolution of bacteria and their adaptation to new living conditions. Since the discovery of penicillin antimicrobial drug has escaped the appearance of bacterial resistance. From the moment a new antibiotic is discovered until the first strains of microorganisms become resistant to it, 1-2 years pass, indicating a high variability and plasticity of the bacterial genetic apparatus. This literature review summarizes the evidence on the main evolutionary and pathogenetic aspects of the emergence of bacterial resistance ways to reduce the problem of antibiotic resistance. The mechanisms of action of both lethal and subinhibitory concentrations of antibacterial drugs on the bacterial population, aspects of selection of bacteria with an increased number of mutations, as well as methods for increasing the number of mutations of microorganisms due to the direct mutagenic effect of antibiotics, including oxidative damage, nucleotide pool imbalance and general reactions to stress are described. However, the most important mechanism for the evolution and adaptation of bacteria, including escape from the immune response, as well as the distribution of genes that increase virulence and resistance to antibiotics, is to obtain foreign DNA sequences from other organisms through horizontal gene transfer. Thus, the knowledge of the mechanisms of resistance can help prevent the misuse of antibiotics and become a critical step in understanding the ecology and evolution of bacteria and their symbiotic relationships with a human organism.

Key words: endoecological aspects of antibiotic resistance, antibiotics, bacterial evolution, horizontal gene transfer, literature review

Библиографическая ссылка:

Давидович Н. В., Соловьева Н. В., Башилова Е. Н., Бажукова Т. А. Эндоэкологические аспекты устойчивости к антибиотикам: обзор литературы // Экология человека. 2020. № 5. С. 31–36.

For citing:

Davidovich N. V., Solovieva N. V., Bashilova E. N., Bazhukova T. A. Endoecological Aspects of Antibiotic Resistance: A Literature Review. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 5, pp. 31-36.

За последние 3,5–3,7 миллиарда лет живые организмы преодолели все эволюционные барьеры благодаря своей необычайной изменчивости и способности к адаптации. Микробы, которые являются самой

распространенной формой жизни на нашей планете, могут выживать в любых средах обитания: от системы вечных льдов до кипящей воды, от крайних степеней рН до условий избыточного давления. Высокая чис-

ленность их популяции, потрясающая пластичность геномного аппарата и их способность обмениваться генетической информацией между разными видами дает им бесконечную степень приспособляемости [1, 25]. Следовательно, у нас не должен вызывать удивление тот факт, что микробы выработали механизмы устойчивости к любым лекарствам, разработанным для борьбы с ними.

Интенсивное, длительное и нерациональное использование антибиотиков в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве спровоцировало появление и всемирное распространение патогенных бактерий с высокой степенью антибиотикорезистентности [4, 15, 17, 42].

Цель настоящего обзора – продемонстрировать, что появление и распространение устойчивости бактерий к противомикробным препаратам является результатом эволюционного процесса, то есть микроорганизмы адаптируются к антибиотикам так же легко, как и к новым изменениям окружающей среды. Человек является лишь небольшой частью истории жизни бактерий, в которой противомикробные препараты становятся еще одной ступенью их эволюции на Земле. Более того, недавние исследования заставляют нас думать, что бактерии – не просто «сторонние наблюдатели» своего успеха в эволюции. Они самостоятельно могут использовать генетические механизмы, чтобы увеличить скорость адаптации и извлечь выгоду даже из неблагоприятных условий [12, 14].

Основные пути возникновения антибиотикорезистентности

Выделяют природную и приобретенную устойчивость бактерий к антибиотикам. Природная резистентность является видоспецифичной для бактерий и представляет собой отсутствие мишени действия антибиотика или недоступность мишени вследствие исходно низкой проницаемости клеточной стенки или ферментативной инактивации антимикробного агента [2, 13].

Приобретенную резистентность бактерии могут развить с помощью нескольких механизмов: 1) альтерация (изменение) мишени для антибиотика путем мутации, 2) изменение клеточной проницаемости и эффлюкс (активное выведение антибиотика из микробной клетки), а также 3) горизонтальный перенос генов антибиотикорезистентности [28, 43].

Крупный прорыв в понимании эволюции антибиотикорезистентности произошел в 40-х годах прошлого века при демонстрации того, что действие летальных концентраций антибактериальных агентов на бактерий приводило к селекции (отбору) пресуществующих устойчивых штаммов микроорганизмов, следовательно, применение данных антибиотиков само по себе не индуцировало появления резистентности [10, 29]. Однако после семи десятилетий исследований следует расширить классическую точку зрения, чтобы отразить современное понимание этого сложного

явления. Например, что происходит, когда антибиотики присутствуют в низких или очень низких концентрациях (недостаточных для того, чтобы убить или приостановить рост восприимчивой популяции) во многих окружающих средах?

Явление, при котором субпопуляции бактерий могут выживать при действии летальных доз антибиотиков, при этом не становясь резистентными с помощью приобретенных механизмов, называется персистенцией. В работе Dogg et al. [21] показано, что большая часть устойчивых к фторхинолонам (ципрофлоксацин) бактерий появляется при воздействии антибиотика на SOS-систему бактерии (данная защитная система активируется в ответ на серьезные повреждения ДНК/ингибирование репликации и запускает последовательность защитных реакций, в том числе экспрессию генов, связанных с репарацией). Следовательно, резистентные бактерии появляются с помощью активного индуцибельного механизма, опосредованного ответом SOS-системы, который провоцируется действием некоторых антибиотиков. Это противоречит предыдущему представлению о том, что резистентные бактерии появляются случайно, до воздействия антибиотиков.

Действие антибиотиков также способствует селекции бактерий с повышенным числом мутаций (гипермутанты или мутанты). Некоторые аллели увеличивают возможность благоприятных мутаций, а при некоторых условиях могут ускорять эволюцию бактерий. Во время этого процесса бактерии-мутанты могут оставаться в популяции путем отбора второго порядка с появлением благоприятных мутаций [19]. Эта наследственная гипермутация у бактерий в основном обусловлена изменениями в генах, принадлежащих к системе репарации неспаренных оснований (mismatch repair – MMR) (mutS, mutL, mutH и uvrD), хотя дефицит в других антимутантных генах, таких как mutT (который очищает 8-охо-G и 8-охо-dG), mutY и mutM (способные устранить ошибки, вызванные при встраивании 8-охо-dG в ДНК), также был обнаружен среди мутантных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с муковисцидозом [31, 36]. Отсутствие системы MMR увеличивает не только частоту мутаций, но и частоту рекомбинации двух дивергентных последовательностей, происходящих от одного и того же или разных бактериальных штаммов [18]. Таким образом, вероятность получения новых функций с помощью как мутаций, так и рекомбинаций в значительной степени возникает именно у MMR-дефицитных штаммов. Mao et al. [32] продемонстрировали, что действие антибиотиков может способствовать селекции мутантов: однократная селекция мутанта, резистентного к антибиотикам, увеличивает их долю в выбранной популяции с первоначальной 0,001 % (нормальная частота в популяции *E. coli*) до 0,5 %. Кроме того, последовательная селекция может увеличить долю мутантных штаммов в выбранной популяции до 100 %. Следовательно, данный антибиотик может не только вызывать устойчивость

к себе, но и, увеличивая долю мутантов, косвенно вызывать повышенную вероятность устойчивости к не связанным с ним антибиотикам.

Прямой мутагенный эффект антибиотиков

Некоторые антибиотики могут повысить частоту мутаций с помощью нескольких способов: 1) оксидативное повреждение и SOS-ответ, 2) дисбаланс нуклеотидного пула и 3) общие реакции на стресс [8, 11, 44].

Было продемонстрировано, что выработка активных метаболитов кислорода является общим признаком антибиотик-ассоциированной летальности. Этот общий путь клеточной гибели опосредован повышенной частотой дыхания, кратковременным истощением NADH и необратимым окислением железосерных кластеров, которые приводят к образованию гидроксильных радикалов посредством реакций Фентона [45]. Однако этот механизм, по-видимому, не является единственным, поскольку фторхинолоны и цефалоспорины эффективны и в анаэробных условиях. Известно, что активные метаболиты кислорода вызывают повреждение ключевых клеточных компонентов, таких как белки, липиды и ДНК. Эти поломки прямо или косвенно могут привести к повреждению ДНК и, следовательно, к накоплению мутаций. Лечение инфекций, вызванных кишечной палочкой, некоторыми антибиотиками в сублетальных концентрациях повышает уровень активных метаболитов кислорода, что значительно коррелирует с увеличением степени мутагенеза [26, 30].

Вследствие увеличения концентрации активных метаболитов кислорода и/или остановки репликации (вызванной, например, фторхинолонами) активируется SOS-ответ. Несколько функционально не связанных антибиотиков индуцируют запуск SOS-системы [26, 44]. Эта активация запускает экспрессию специализированных (подверженных ошибкам) ДНК-полимераз, способных обходить повреждения ДНК с пониженной точностью. Доказан тот факт, что фторхинолоны являются мутагенными для бактерий. Вот почему субингибирующие концентрации хинолонов могут увеличить частоту мутаций резистентности. Ципрофлоксацин вызывает увеличение частоты появления устойчивых к рифампину штаммов *Streptococcus pneumoniae* и устойчивых к карбапенему штаммов *P. aeruginosa* до 5 раз. У *Mycobacterium fortuitum* тот же антимикробный агент вызывает впечатляющий рост частоты резистентных штаммов почти в два раза. У *E. Coli* инактивация гена *recA* in vitro, необходимая для индукции SOS-ответа, противодействует влиянию сублетальных антимикробных концентраций на мутагенность. Дополнительными регуляторами, участвующими в стресс-индуцированном мутагенезе *E. coli*, являются сигма-факторы RpoS и RpoE, которые могут оказывать независимую инактивацию некоторых склонных к ошибкам ДНК-полимераз [23, 37, 40, 41].

Бета-лактамные антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины, также вызывают запуск

SOS-ответа, но с помощью другого механизма [35]. Ингибирование клеточного деления при воздействии β-лактамов индуцирует оперон *drpA*, который кодирует двухкомпонентную систему «ответ — эффектор». *DrpA*, эффектор, связывается с источником хромосомной репликации и ингибирует ее, вызывая SOS-ответ и увеличивая генетическую вариабельность [35, 40]. С другой стороны, воздействие β-лактамных антибиотиков индуцирует ген *dinB* и мутагенез также через SOS-независимый путь. С другой стороны, механизм триметоприм-индуцированной мутации объясняется дисбалансом пула нуклеотидов, потому что ДНК-полимеразы реплицируются с пониженной точностью при данном дисбалансе. Более того, сублетальные дозы стрептомицина приводят к неточной и неправильной трансляции белков репарации и репликации ДНК, создавая переходные состояния. Интересно отметить, что неправильно транслированные после лечения стрептомицином белки оказались более восприимчивыми к окислению под действием активных метаболитов кислорода [7, 38, 39].

Согласно приведенным выше данным *RecA* и *LexA* (основные регуляторы SOS-ответа) являются главными мишенями для предотвращения или уменьшения появления резистентности к применяемым для лечения антибиотикам [7, 9, 27, 38].

Опасность субингибирующих концентраций антибиотиков

Появляется все больше данных, указывающих на селективную способность сублетальных концентраций антибиотиков вызывать не только низкие, но и высокие уровни резистентности. Высокая частота обнаружения у животных из относительно нетронутой окружающей среды резистентных бактерий может быть частично объяснена воздействием субминимальных концентраций антибиотиков. Кроме того, воздействие субминимальных концентраций многих противомикробных препаратов препятствует протеканию некоторых важных физиологических процессов в бактериальных клетках, что приводит к таким нежелательным последствиям, как изменения вирулентности, устойчивости и способности вызывать генетические изменения [22, 29]. Эти результаты дополняют знания об эволюции резистентности и позволяют предположить, что низкие концентрации антибиотиков могут быть важны для обогащения и поддержания устойчивости в бактериальных популяциях, а также для повышения вирулентности.

У бактерий группы кишечной палочки фторхинолоны, β-лактамы, триметоприм и сульфаметоксазол индуцируют стрессовый SOS-ответ, тогда как аминогликозиды, тетрациклин и хлорамфеникол его не вызывают. Тем не менее эти антибиотики вызывают SOS-ответ у *Vibrio cholerae*. Кроме того, субингибирующие концентрации антибиотиков могут стимулировать не только бактериальную мутацию, но и рекомбинацию (см. ниже) [8]. Следовательно, макроорганизм и окружающая среда, подвергающиеся

воздействию низких концентраций противомикробных препаратов, могут стать очагами вызванной антибиотиками мутации и рекомбинации, ответственными за фенотипические изменения и, в частности, за возникновение, поддержание и распространение устойчивости к антибиотикам.

Концентрации антибиотиков в окружающей среде в значительной степени варьируют в зависимости от конкретных условий. В районе фармацевтических предприятий или в сточных водах больниц эти концентрации могут быть очень высокими (мг/мл). Кроме того, низкие уровни антибиотиков могут быть обнаружены в некоторых труднодоступных компартаментах тела [33, 46].

Влияние антибиотиков на горизонтальный перенос и рекомбинацию генов

В дополнение к мутации существуют другие механизмы, обеспечивающие генетическую вариабельность бактерий, такие как внутригеномная реорганизация геномных последовательностей (внутрихромосомная рекомбинация) и получение чужеродных последовательностей ДНК из других организмов посредством горизонтального переноса генов. Оба механизма играют важную роль в эволюции и адаптации бактерий, включая ускользание от иммунного ответа, а также распределение генов, повышающих вирулентность и устойчивость к антибиотикам. Большая часть резистентности к антибиотикам, скорее всего, была приобретена путем горизонтальной передачи генов устойчивости от других бактерий [20, 24, 34].

Известно, что антибиотики могут способствовать переносу мобильных генетических элементов у некоторых штаммов микроорганизмов. Например, обработка *E. Coli* H57:0157 фторхинолонами индуцирует экспрессию шига-токсина через SOS-систему и способствует удалению и передаче кодирующего его профага. Следует отметить, что фторхинолоны обычно используются для лечения токсикозависимого гемолитико-уремического синдрома [8, 46].

Кроме того, вызванное антибиотиками повреждение клеток организма хозяина активирует SOS-ответ, что приводит к мобилизации многих других мобильных элементов. Veager et al. [7] показали, что шига-токсин, интегрирующий конъюгативный элемент, кодирующий устойчивость к хлорамфениколу, сульфаметоксазолу, триметоприму и стрептомицину у *Vibrio cholerae*, переносился и встраивался более эффективно, когда донор подвергался воздействию ципрофлоксацина в концентрациях ниже минимально ингибирующих. Индукция SOS-ответа отвечает за его регулирование. Регуляция активаторов транскрипции, необходимых для удаления и переноса, происходит с помощью системы SOS. Недавно были получены первые доказательства значимости переноса интегрон-опосредованной антибиотикорезистентности посредством SOS-ответа в клинических условиях. К другим примерам относится перенос островка патогенности SaPIbov1 у *Staphylococcus aureus*

посредством индукции SOS-ответа низкими дозами ципрофлоксацина, тетрациклин-индуцированное увеличение частоты переноса генов у *Bacteroides* и *Enterococcus faecalis*, имеющих конъюгативные транспозоны, опосредованное бета-лактамами увеличение частоты переноса плазмид (в 100–1 000 раз) SOS-независимым образом у *S. aureus* и индукция способности к трансформации ДНК у *S. pneumoniae* субминимально ингибирующими концентрациями некоторых антибиотиков [7, 21, 32].

Также стоит отметить обратный эффект. Некоторые антибиотики могут ингибировать конъюгацию или проявлять токсичность в отношении клеток, несущих плазмиды. Например, ципрофлоксацин может ингибировать конъюгацию плазмид у *E. coli*, а субминимальные концентрации мупироцина снижают частоту конъюгативного переноса плазмид устойчивости к гентамицину pWG613 у *S. aureus* [22, 36].

Таким образом, антибиотики могут являться истинными промоутерами антибиотикорезистентности. Многие антибиотики индуцируют образование активных форм кислорода, вызывают дисбаланс метаболизма нуклеотидов или воздействуют непосредственно на ДНК, вызывая во всех случаях реакцию SOS-системы и экспрессию подверженных ошибкам ДНК-полимераз. Селекция гипермутантных клонов является еще одним нежелательным последствием, которое может увеличить вероятность развития резистентности. Так, определенные антибиотики могут стимулировать мутагенез, рекомбинацию и/или горизонтальный перенос генов – ключевые процессы для возникновения и распространения резистентности. Конечным результатом является увеличение генетической вариабельности и, следовательно, вероятности того, что бактерии приобретут устойчивость в присутствии антимикробного агента, независимо во многих случаях от диапазона концентраций антибактериального вещества. Механизмы, вовлеченные в генетическую адаптацию к антибиотикам, по-видимому, являются превосходными мишенями для подавления или уменьшения появления мутаций устойчивости во время лечения антибиотиками [3, 5, 6, 16, 20].

Формирование устойчивости к противомикробным препаратам является неизбежным следствием эволюционного процесса и представляет собой многофакторную проблему медицины, генетики, микробиологии, экологии и социологии. Если мы не найдем решения, то будем обречены на ожесточенную борьбу с эволюцией, так как до сих пор ни один антимикробный препарат не избежал появления бактериальной резистентности.

Вклад авторов

Давидович Н. В. – поиск и анализ данных литературных источников, написание текста рукописи; Соловьева Н. В. – анализ данных литературных источников, написание текста рукописи; Башилова Е. Н. – поиск и анализ данных литературных источников, структурирование обзора; Бажукова Т. А. – редактирование текста рукописи, окончательное ее утверждение к публикации.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Давидович Наталия Валерьевна — ORCID 0000-0002-6414-9870; SPIN 5230-2125

Соловьева Наталия Владиславовна — ORCID 0000-0002-0664-4224; SPIN 2263-8904

Башилова Елена Николаевна — ORCID 0000-0002-9247-6633; SPIN 9526-8284

Бажукова Татьяна Александровна — ORCID 0000-0002-7890-2341; SPIN 2220-2151

Список литературы / References

1. Ефименко Т. А., Терехова Л. П., Ефременкова О. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2019. № 5. С. 5–6.

Efimenko T. A., Terekhova L. P., Efremenkova O. V. The current state of the problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria. *Antibiotiki i himioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2019, 5, pp. 5-6. [In Russian]

2. Землянко О. М., Рогоза Т. М., Журавлева Г. А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. 2018. № 3. С. 4–17.

Zemlyanko O. M., Rogoza T. M., Zhuravleva G. A. Mechanisms for the multiple resistance of bacteria to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological genetics]. 2018, 3, pp. 4-17. [In Russian]

3. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Антибиотикорезистентность в современном мире // Педиатрическая фармакология. 2017. № 5. С. 341–354.

Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. Antibiotic resistance in the modern world. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2017, 5, pp. 341-354. [In Russian]

4. Устойчивость к противомикробным препаратам // Сайт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 27.10.2019).

Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam [Antimicrobial resistance]. World Health Organization website. Available at: <https://www.who.int/ru/newsroom/factsheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed: 27.10.2019). [In Russian]

5. Чеботарь И. В., Маянский А. Н., Кончакова Е. Д., Лазарева А. В., Чистякова В. П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. № 1. С. 51–57.

Chebotar' I. V., Mayanskij A. N., Konchakova E. D., Lazareva A. V., Chistyakova V. P. Antibiotic resistance of biofilm bacteria. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2012, 1, pp. 51-57. [In Russian]

6. Яковлев С. В., Проценко Д. Н., Шахова Т. В., Суворова М. П., Рамшвили В. Ш., Игнатенко О. В. и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? // Антибиотики и химиотерапия. 2010. № 1–2. С. 50–58.

Yakovlev S. V., Protsenko D. N., Shakhova T. V., Suvorova M. P., Ramishvili V. S., Ignatenko O. V. et al. Inpatient antibiotic resistance: are we in control? *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2010, 1-2, pp. 50-58. [In Russian]

7. Beaber J. W., Hochhut B., Waldor M. K. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature*. 2004, 427, pp.72-74.

8. Baharoglu Z., Mazel D. *Vibrio cholerae* triggers SOS and mutagenesis in response to a wide range of antibiotics: a route towards multiresistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, pp. 2438-2441.

9. Binnewies T. T., Motro Y., Hallin P. F. Ten years of bacterial genome sequencing: comparative-genomics-based discoveries. *Funct. Integr. Genomics*. 2006, 6, pp. 165-185.

10. Blanco P., Corona F., Martinez J. L. Involvement of the RND efflux pump transporter SmeH in the acquisition of resistance to ceftazidime in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Scientific reports*. 2019, 20; 9 (1), p. 4917.

11. Blazquez J., Couce A., Rodriguez-Beltran J., Rodriguez-Rojas A. Antimicrobials as promoters of genetic variation. *Curr. Opin. Microbiol.* 2012, 15, pp. 561-569.

12. Brinkac L., Voorhies A., Gomez A., Nelson K. E. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome. *Microb Ecol.* 2017, 74 (4), pp. 1001-1008.

13. Brooks B. D., Brooks A. E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014, 78, pp. 14-27.

14. Butler M. S., Blaskovich M. A., Cooper M. A. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. *J Antibiot.* 2017, 70 (1), pp. 3-24.

15. Cabello F. C. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ. Microbiol.* 2006, 8, pp. 1137-1144.

16. Cabello F. C., Godfrey H. P., Tomova A., Ivanova L., Dolz H., Millanao A., Buschmann A. H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environ. Microbiol.* 2013, 15 (7), pp. 1917-42.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013> (accessed: 27.10.2019).

18. Chang H. H., Cohen T., Grad Y. H. Origin and proliferation of multiple-drug resistance in bacterial pathogens. *Microbiol mol Biol rev.* 2015, 79 (1), pp. 101-16.

19. Denel-Bobrowska M., Lukawska M., Bukowska B. Molecular mechanism of action of oxazolinonanthracyclines in cells derived from human solid tumor. Part 2. *Toxicol In Vitro.* 2018, 46, pp. 323-334.

20. Desiderato A., Barbeitos M., Gilbert C., Da Lage J. L. Horizontal Transfer and Gene Loss Shaped the Evolution of Alpha-Amylases in Bilaterians. *G3: Genes, Genomes, Genetics.* 2019, 6, p. 1534.

21. Dorr T., Lewis K., Vulic M. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. *PLoS Genet.* 2009, 5, p. 760.

22. Gullberg E., Cao S., Berg O. G. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011, 7, p.158.

23. Hernando-Amado S., Sanz-Garcia F., Martinez J. L. Antibiotic Resistance Evolution Is Contingent on the Quorum-Sensing Response in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular biology and evolution.* 2019, 36 (10), pp. 2238-2251.

24. Hocquet D., Llanes C., Thouvez M., Kulasekara H. D., Bertrand X. Evidence for induction of integron-based antibiotic resistance by the SOS response in a clinical setting. *PLoS Pathog.* 2012, 8, p. 778.

25. Karkman A., Do T. T., Walsh F., Virta M. P. J. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends in microbiology.* 2018, 26 (3), pp. 220-228.

26. Kohanski M. A., Depristo M. A., Collins J. J. Sublethal

antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Mol. Cell.* 2010, 37, pp. 311-320.

27. Konaklieva M. I. Molecular Targets of beta-Lactam-Based Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *Antibiotics (Basel)*. 2014, 3 (2), pp. 128-142.

28. Livermore D. M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, pp. 11-23.

29. Liu A., Fong A., Becket E. Selective advantage of resistant strains at trace levels of antibiotics: a simple and ultrasensitive color test for detection of antibiotics and genotoxic agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55, pp. 1204-1210.

30. Liu Y. Y., Wang Y., Walsh T. R., Yi L. X., Zhang R., Spencer J., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016, 16 (2), pp. 161-168.

31. Lupo A., Coyne S., Berendonk T. U. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Front microbiol.* 2012, 3 (18), p. 3389.

32. Mao E. F., Lane L., Lee J., Miller J. H. Proliferation of mutators in A cell population. *J. Bacteriol.* 1997, 179, pp. 417-422.

33. Martinez J. L., Rojo F. Metabolic regulation of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011, 35, pp. 768-89.

34. McEwen S. A., Collignon P. J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 2018, 6 (2). Doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017. Review. PubMed PMID: 29600770.

35. Miller C., Thomsen L. E., Gaggero C., Mosseri R., Ingmer H., Cohen S. N. SOS response induction by beta-lactams and bacterial defense against antibiotic lethality. *Science.* 2004, 305, pp. 1629-1631.

36. Newman D. J., Cragg G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016, 79, pp. 629-661.

37. Ogawa W., Onishi M., Ni R., Tsuchiya T., Kuroda T. Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*. *Gene.* 2012, 498 (2), pp. 177-182.

38. Perez-Capilla T., Baquero M. R., Gomez-Gomez J. M.,

Ionel A., Martin S., Blazquez J. SOS-independent induction of dinB transcription by beta-lactam-mediated inhibition of cell wall synthesis in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2005, 187, pp. 1515-1518.

39. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015, 56, pp. 20-51.

40. Rodriguez-Rojas A., Oliver A., Blazquez J. Intrinsic and environmental mutagenesis drive diversification and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung infection. *J. Infect. Dis.* 2012, 205, pp. 121-127.

41. Santoro A., Cappello A. R., Madeo M. Interaction of fosfomycin with the glycerol 3-phosphate transporter of *Escherichia coli*. *Biochim Biophys Acta.* 2011, 1810 (12), pp. 1323-1329.

42. Septimus E. J. Antimicrobial Resistance: An Antimicrobial/Diagnostic Stewardship and Infection Prevention Approach. *Med Clin North Am.* 2018, 102 (5), pp. 819-829.

43. Sommer M. O., Dantas G., Church G. M. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science.* 2009, 325 (5944), pp. 1128-31.

44. Tassoni R., van der Aart, Ubbink M. Structural and functional characterization of the alanine racemase from *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, 483 (1), pp. 122-128.

45. Velkov T., Roberts K. D., Nation R. L. Pharmacology of polymyxins: new insights into an 'old' class of antibiotics. *Future microbiol.* 2013, 8 (6), pp. 711-724.

46. Wasfi R., Abd El-Rahman O. A., Zafer M. M., Ashour H. M. Probiotic *Lactobacillus* sp. inhibit growth, biofilm formation and gene expression of caries-inducing *Streptococcus mutans*. *J Cell Mol Med.* 2018, 22 (3), pp. 1972-1983

Контактная информация:

Давидович Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: nvdavidovich@gmail.com