

УДК 576.8.095.18:615.281

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ569343>

# Молекулярные механизмы противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки

А. В. Луценко<sup>1, 2</sup> ✉, А. Л. Ясенявская<sup>1</sup>, М. А. Сомотруева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Решение проблемы антибиотикорезистентности (АБР) и продолжающегося распространения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью является стратегической задачей практического здравоохранения. Важным инструментом совершенствования антимикробной фармакотерапии наряду с активным поиском новых эффективных лекарственных соединений может служить детальное изучение первопричины возникновения и влияния внеклеточной среды на молекулярные механизмы устойчивости бактерий к химиопрепаратам.

**Цель.** Проанализировать литературу, посвященную молекулярным механизмам противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки от воздействия лекарственных средств и перспективным стратегиям борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями.

**Материалы и методы.** Выполнен поиск и анализ научной литературы за последние 5 лет в базах PubMed, eLibrary, Europe PMC, WoS, CyberLeninka и др. Поисковые запросы включали следующие сочетания слов: для русскоязычных публикаций — проблема АБР, экологические факторы антибиотикочувствительности, механизмы резистентности, гены резистентности, мобильные генетические элементы; для англоязычных публикаций — *antibiotic resistance evolution*, *antibiotic resistance genes*, *antibiotic resistance in biofilms*, *transmission of antibiotic resistance*. Проанализировано 100 источников литературы, опубликованных за период 2018–2022 гг., из них в обзор вошло 44.

Анализ отечественных и зарубежных источников показал, что значительная роль в развитии АБР микроорганизмов отведена ферментативной бета-лактамазной активности, специфическим защитным белкам микроорганизмов, а также способности патогенных штаммов к формированию биопленок. Кроме того, по результатам исследований основным источником генов резистентности предстает окружающая среда, где происходит перенос генов АБР между представителями разных таксонов бактерий. Перспективными направлениями в борьбе с антибиотикоустойчивыми возбудителями являются математическое моделирование, синтетическая биология, фаговая терапия.

**Заключение.** В современных исследованиях тенденция АБР среди микроорганизмов представляется серьезной эволюционной и экологической проблемой. Бесконтрольное и необоснованное использование на сегодняшний день антибактериальных препаратов в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве спровоцировало активизацию известных к настоящему моменту механизмов защитной стратегии бактериальной клетки, вызвав усиление адаптивной способности бактериальных патогенов и распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Также в обзоре приводятся данные о разнообразных стратегиях, направленных на решение проблемы АБР.

**Ключевые слова:** антибактериальные агенты; лекарственная устойчивость; бета-лактамазы; фаговая терапия; биопленки; антибиотикорезистентные штаммы; эффлюксные помпы; молекула-мишень MfrA; мобильные генетические элементы; рибосомные белки

## Для цитирования:

Луценко А.В., Ясенявская А.Л., Сомотруева М.А. Молекулярные механизмы противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2025. Т. 33, № 1. С. 133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ569343>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ569343>

# Molecular Mechanisms of Antimicrobial Defense Strategy of Bacterial Cell

Anna V. Lutsenko<sup>1, 2</sup> ✉, Anna L. Yasenyavskaya<sup>1</sup>, Marina A. Samotrueva<sup>1</sup><sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation;<sup>2</sup> Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Solution to the problem of antibiotic resistance (ABR) and the continuing spread of multidrug resistant strains is a strategic task of practical healthcare. An important tool for improving antimicrobial pharmacotherapy, along with active search for new effective drug compounds, can be a detailed investigation of the prime cause of the emergence and effect of the extracellular environment on the molecular mechanisms of bacterial resistance to chemotherapeutic drugs.

**AIM:** Analysis of the literature devoted to the molecular mechanisms of antimicrobial defense strategy of the bacterial cell against the effect of medical drugs, and to promising strategies of combating antibiotic-resistant agents.

**MATERIALS AND METHODS:** A search and analysis of the scientific literature was conducted in PubMed, eLibrary, Europe PMC, WoS, CyberLeninka and other databases for the last 5 years. The search queries included the following word combinations: for Russian-language publications the problem of ABR, environmental factors of antibiotic sensitivity, resistance mechanisms, resistance genes, mobile genetic elements; for English-language publications: *antibiotic resistance evolution*, *antibiotic resistance genes*, *antibiotic resistance in biofilms*, *transmission of antibiotic resistance*. A total of 100 literature sources published from 2018 to 2022 have been analyzed, of which 44 were included in the review.

An analysis of domestic and foreign sources showed that a significant role in the development of ABR in microorganisms is assigned to enzymatic beta-lactamase activity, specific protective proteins of microorganisms, as well as the ability of pathogenic strains to form biofilms. Besides, according to the results of studies, the main source of resistance genes is the environment, where the transfer of ABR genes between representatives of different bacterial taxa occurs. Promising areas in the fight against antibiotic-resistant pathogens are mathematical modeling, synthetic biology, phage therapy.

**CONCLUSION:** In modern studies, the tendency of microorganisms to ABR presents a serious evolutionary and ecological problem. The uncontrolled and unjustified current use of antibacterial drugs in medicine, veterinary medicine and agriculture provoked the activation of the mechanisms of bacterial cell defense known by the moment, and caused enhancement of the adaptive capacity of bacterial pathogens and spread of multidrug resistant strains. The review also provides data on various strategies aimed at solving the ABR problem.

**Keywords:** *antibacterial agents; drug resistance; beta-lactamases; phage therapy; biofilms; antibiotic-resistant strains; efflux pumps; MfpA target molecule; mobile genetic elements; ribosomal proteins*

## For citation:

Lutsenko AV, Yasenyavskaya AL, Samotrueva MA. Molecular Mechanisms of Antimicrobial Defense Strategy of Bacterial Cell. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2025;33(1):133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ569343>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБР — антибиотикорезистентность  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
CRISPR-Cas — clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR-associated proteins (CRISPR-связанные белки)  
sRNA — small untranslated ribonucleic acid (малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Антибиотикам по праву принадлежит ведущее место среди самых перспективных классов фармацевтических препаратов и важнейших достижений в медицине, ознаменовавших начало «золотой эпохи» с момента открытия в 1928 г. пенициллина А. Флеммингом [1, 2]. Бесконтрольное и необоснованное использование на сегодняшний день антибактериальных препаратов в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве спровоцировало активизацию защитных механизмов бактериальных штаммов и, как следствие, увеличение разнообразия антибиотикорезистентных возбудителей, повлекших за собой высокий уровень заболеваемости и смертности [1, 3, 4].

К числу патогенов с чрезвычайно высокой резистентностью и проявлением вирулентных свойств отнесены возбудители инфекционных заболеваний человека и животных — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и др. [5, 6].

По опубликованным данным Всемирной организации здравоохранения за 2019 г., смертность от инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами, составила 700 тыс. человек. По прогнозам на 2050 г., данный показатель возрастет до 20 млн, с экономическими потерями более чем в 2,9 трлн долларов [1].

Решение проблемы антибиотикорезистентности (АБР) и продолжающегося распространения штаммов с множественной лекарственной устойчивостью является стратегической задачей практического здравоохранения. Для совершенствования антимикробной фармакотерапии наряду с активным поиском новых эффективных лекарственных соединений необходимо детальное изучение первопричины возникновения и влияния внеклеточной среды на молекулярные механизмы устойчивости бактерий к химиопрепаратам [3, 7].

**Цель** — проанализировать литературу, посвященную молекулярным механизмам противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки от воздействия лекарственных средств и перспективным стратегиям борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился поиск полнотекстовых статей на русском и английском языках, опубликованных в период 2018–2022 гг. в базах PubMed, eLibrary, Europe PMC, WoS, CyberLeninka. Изначально проводили скрининг названия и резюме потенциальных исследований, в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи. Проанализировано 100 источников литературы, из них в обзор вошло 44. Полученные данные структурировали по направлениям: основные механизмы антибактериальной устойчивости, факторы окружающей среды, влияющие на развитие и распространение АБР, стратегии борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями. К приоритетным публикациям относили исследования генетических, эволюционных и экологических аспектов возникновения защитных механизмов бактерий.

### Основные механизмы антибактериальной устойчивости

Некоторые микроорганизмы обладают лекарственной устойчивостью изначально (природная), у других же она развивается из-за случайных мутаций (приобретенная) [8]. На сегодняшний момент известно, что **в основе механизмов антибактериальной устойчивости** лежат:

1) **принцип активирования эффлюксных помп и выведения антибиотика из микробной клетки**, который обуславливает возникновение полирезистентных штаммов у многих видов микроорганизмов [9]. Так, например, обнаруженные у *B. subtilis* Bmr эффлюксные помпы блокируют воздействие хлорамфеникола, пурамицина, бромида этидия, родамина и тетрафенилфосфона. У *S. aureus* наиболее изучены эффлюксные помпы QacA и QacB, состоящие из 514 аминокислотных остатков с массой 55 кДа и экструдирующие одновалентные и двухвалентные катионные препараты, диамидины и бигуанидины [9];

2) **видоизменение структуры лекарственных препаратов**. Примером данной стратегии устойчивости является способность патогенных штаммов *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* к гидролизу бета-

лактamных антибиотиков ферментами микробной клетки бета-лактамазами [9];

3) *модификация альтернативной молекулы-мишени для антибактериальных агентов*, которая наиболее часто связана с мутациями рибосом и нарушением их функционирования, например метилирование 23S рРНК у актиномицетов-продуцентов авиламицина опосредовано тремя генами, кодирующими метилтрансферазу [2, 7, 10].

**Препараты бета-лактамного ряда.** Более подробно стоит рассмотреть препараты бета-лактамного ряда (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и др.) — одни из самых эффективных, малотоксичных и зарекомендовавших себя классов антибиотиков. Ежегодные расходы на данную группу препаратов насчитывают более 15 млрд долларов, что составляет 65% всего фармацевтического рынка [11, 12]. Именно при применении бета-лактамов столкнулись с тревожным феноменом устойчивости к антибиотикам, что связано со стремительной эволюцией собственных бета-лактамаз микроорганизмов [13]. Выявлено около 2000 бета-лактамазных ферментов молекулярного класса А, большинство из которых обнаружены в различных бактериях родов и отрядов *Bacillus*, *Clostridium*, *Nocardia*, *Nocardiosis*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *Streptomyces*, *Bacteroidetes*, *Bacteroidales*, *Chitinophagales*, *Cytophagales*, *Flavobacteriales* и *Sphingobacteriales* и принадлежат к определенным функциональным типам: TEM, CTX-M, KPC и CARBA [14].

Собственные механизмы защиты микобактерий от воздействия лекарственных средств также включают ферментативную *бета-лактамазную активность*. Бета-лактамазы класса А (BlaC и Bla Mab), продуцируемые микобактериальными возбудителями (*M. tuberculosis*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*), обладают расширенным спектром действия (бета-лактамазы расширенного спектра), деградируют цефалоспорины и менее чувствительны к клавулановой кислоте [14]. Геном *M. tuberculosis* содержит участки, кодирующие бета-лактамазу, а также синтезирующие белковую молекулу-мишень MfrA, которая обеспечивает защиту микобактерий от воздействия хинолонов за счет связывания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) гиразы с антибиотиком, что приводит к понижению его концентрации [14].

Продуцирование бета-лактамаз грамотрицательными возбудителями инфекций мочевыводящих путей *K. pneumoniae* и *E. coli* вызывает резистентность к пенициллинам, цефалоспорином и монобактам, что значительно осложняет терапевтический эффект [15]. Кроме того, ферменты способствуют развитию устойчивости к другим классам противомикробных препаратов — фторхинолонам, ко-тримоксазолу и аминогликозидам.

**Специфические защитные белки.** Значительную роль в развитии антибиотикорезистентности

исследователи отводят способности бактериальных клеток вырабатывать специфические защитные белки, например рибосомные белки Tet(S), Tet(T), Tet(Q), TetB(P), Tet(W), Tet(O), Tet(M) и OtrA у некоторых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [7, 16]. В настоящее время среди известных 13 видов белков, блокирующих связывание рибосом с антибиотиками тетрациклинового ряда, наиболее подробно изучены Tet(O) и Tet(M). Впервые растворимые цитоплазматические белки были выявлены у бактерий семейства *Streptococcus* и *Campylobacter jejuni*, тогда как гены, кодирующие данные белки, обнаружены и у многих других микроорганизмов [16].

**Микробные биопленки.** Способность формировать биопленки является не только способом сохранения жизнеспособности микроорганизмов в различных биотопах, но и еще одним успешным механизмом сопротивления воздействию антибактериальных агентов. Биопленки представляют собой консорциум родственных и неродственных специализированных бактериальных клеток, адгезированных к поверхности или друг к другу, контактирующих между собой и погруженных в продуцируемый ими внеклеточный слизистый матрикс из полимерных соединений. Феномен биопленкообразования, открытый в конце XX в., характерен для многих микробных видов и рассматривается как важный фактор патогенности [17–21].

Известно, что развитие бактериальных биопленок как одного из вариантов противомикробной защиты характерно примерно для 70% инфекционных возбудителей [17, 22]. Наибольшая склонность к формированию биопленок выявлена у следующих бактериальных штаммов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* [22].

Исследования показывают, что устойчивость к антибактериальным агентам в полимикробных биопленках намного выше, чем в неродственных сообществах биопленок [21, 23]. Взаимодействия между микробными представителями различных физиологических групп в биопленке определяют общую резистентность популяции к противомикробным препаратам [23].

Защитные механизмы микробных биопленок чрезвычайно сложны и мало изучены, однако известно, что слизистый матрикс препятствует диффузии антибиотиков к бактериальным клеткам, а уменьшение поступления кислорода и питательных веществ изменяет метаболическую активность, стимулируя появление персистирующих форм микроорганизмов, менее восприимчивых к лекарственным препаратам [21]. Биопленка выполняет функцию физического барьера в виде многочисленных анионных и катионных молекул белков, гликопротеинов и гликолипидов, связывающих противомикробные агенты [21].

Существует мнение, что ограниченный доступ антибиотиков в матрикс биопленки «включает» процессы *адаптивного иммунитета*, способствуя появлению фенотипического разнообразия более толерантных микробных клеток [23]. К следующей причине низкой эффективности антибиотиков в структуре биопленок можно отнести *аккумуляцию ферментов*, деградирующих антибактериальные препараты. Показано, что в биопленках *P. aeruginosa* накапливаются бета-лактамазы, усиливающие гидролиз имипенема и цефтазида. Активность бета-лактамаз *K. pneumoniae* не позволяет

ампициллину достигнуть глубоких слоев матрикса биопленок [21].

Еще одним фактором устойчивости биопленок является *внеклеточная ДНК*, которая, будучи анионной молекулой, хелатирует катионы, снижая концентрацию ионов магния во внешней мембране, и активирует двухкомпонентные регуляторные системы PhoPQ и PmrAB у родов *Pseudomonas* и *Salmonella*, ответственные за сопротивляемость к антимикробным препаратам [18, 21]. Основные механизмы антибактериальной устойчивости представлены на рисунке 1.

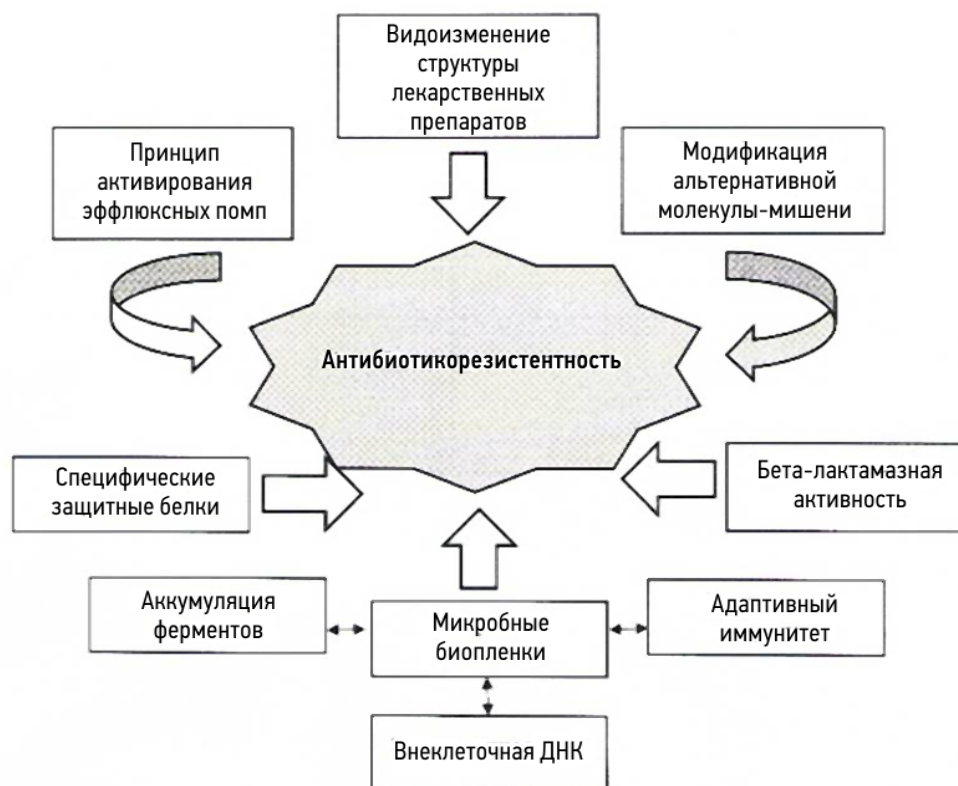


Рис. 1. Основные механизмы антибактериальной устойчивости.

## Факторы окружающей среды, влияющие на развитие и распространение АБР

Результаты многочисленных исследований подчеркивают потенциально важную роль окружающей среды как источника возникновения и распространения мультирезистентных патогенов, что связано с возникновением адаптированных толерантных штаммов и может отразиться на функционировании естественных бактериальных популяций, вовлеченных в биохимические процессы [24, 25]. Доказано, что гены АБР появились изначально именно в окружающей среде,

поскольку многие микроорганизмы сами продуцируют антибиотики, ингибируя рост конкурентных штаммов, а также выполняют сигнальную функцию для межклеточной коммуникации в микробных сообществах [26].

**Эволюционное происхождение генов АБР.** Биомасса микроорганизмов на Земном шаре, достигающая нескольких тысяч миллиардов клеток, представляет собой колоссальный генофонд для мутаций, горизонтального переноса и дрейфа генов [26]. Оказалось, что гены устойчивости обнаружены в микробных сообществах экосистем, даже не подвергавшихся никакому антропогенному вмешательству, например в отдаленных пещерах и в зоне вечной мерзлоты [3]. Данные

филогенетических исследований свидетельствуют о появлении  $\beta$ -лактамаз класса А у прокариотов еще миллиарды лет назад, что доказывает древнее происхождение генов АБР. Представлены данные, что гены устойчивости изначально могли участвовать в метаболических процессах, не связанных с антибиотиками [27].

В то же время малоизученными остаются эволюционные и экологические процессы, ведущие к мобилизации, репликации и клиническим проявлениям бактериального ответа [26]. Патогены, защищаясь от действия антимикробных агентов, могут подключать одновременно несколько стратегий устойчивости, что приводит к появлению новых адаптированных штаммов [5].

**Физиологические особенности бактерий.** В то же время появление новых факторов резистентности лимитируется определенными энергетическими затратами бактериального организма, т. к. под угрозой могут оказаться другие клеточные функции [26]. Появившиеся гены устойчивости развиваются в условиях жесткой конкуренции, претерпевают строгий отбор и распространяются между различными видами патогенов [9, 26]. Таким образом, в бактериальных популяциях закрепляются новые конкурентоспособные генетические детерминанты, повышающие лекарственную устойчивость микробных клеток и способность к выживанию при повышении концентраций антибиотика. Подобные процессы естественного отбора сохраняют экологический «пул» генов АБР и лишь косвенно влияют на их окончательное формирование, поскольку не активируют мобилизацию факторов жизнеспособности. Несмотря на непрерывное возникновение все более новых и активизацию уже существующих защитных стратегий, лишь немногие генетические детерминанты устойчивости закрепляются в бактериальных популяциях. Потенциальную угрозу для здоровья несут патогенные виды с выраженным генетическим полиморфизмом и пластичным метаболизмом [9, 26].

Существенное влияние на распространение как известных, так и новых генов резистентности оказывает горизонтальный перенос генов, передающий факторы устойчивости от конкретной клетки за пределы бактериальной популяции [9, 26].

**Мобильные генетические элементы.** Совершенствование молекулярно-генетических подходов выявило приоритетную роль мобильных генетических элементов (плазмиды, транспозоны, интегроны) в возникновении устойчивости к антибиотикам, адаптации к новым экологическим нишам и абиотическим условиям, кодировании выгодных метаболических путей и факторов патогенности [27–31]. Мобильные генетические элементы также позволяют бактериям ассимилировать новые источники углерода и формировать устойчивые споры [32].

Наиболее вероятен обмен генами устойчивости между филогенетически родственными сапрофитными

и патогенными микроорганизмами, населяющими один и тот же биотоп, даже в короткий промежуток времени [19, 20]. С другой стороны, доказан перенос генов антибиотикорезистентности между представителями разных таксонов: *C. perfringens*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* и *Bacteroides* [26]. Кроме того, обнаруженный кодируемый плазмидами ген *qnrA* у различных видов семейства *Enterobacteriaceae*, вероятно, перенесен от морских и пресноводных водорослей *Shewanella*, что подтверждает водный путь передачи генов, развивающих лекарственную устойчивость [27].

По мнению авторов, обитающие в почве условно-патогенные микроорганизмы *B. cereus*, *O. intermedium* и *S. maltophilia* могут быть реципиентами генов устойчивости для бактерий, ассоциированных с человеческой микрофлорой, переносить их в обратном направлении и являться возбудителями инфекций [26].

Известно, что возбудители внутрибольничных инфекций, принадлежащие родам *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* или *Serratia*, в природе обычно являются симбионтами растений [26].

## Стратегии борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями

**Дефензины.** Четкое понимание формирования механизмов АБР позволяет разработать перспективные стратегии борьбы с устойчивыми штаммами. Наряду с широкомасштабными исследованиями реактивности патогенной микробиоты на воздействие лекарственных средств необходимы принципиально новые подходы к борьбе с антибиотикоустойчивыми возбудителями, в т. ч. поиск способов запустить синтез собственных катионных пептидов иммунной системы — дефензинов в комбинации с введением «обычных» антибиотиков. Дефензины представляют собой катионные антимикробные пептиды с молекулярной массой 3,5–4,5 кДа, обладающие противомикробной активностью в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов. Например, дефензины HNP 1–3 и RTD-1 обладают бактерицидным действием против метициллин-резистентного *S. aureus* и *P. aeruginosa* [33].

**Синтез новых антибактериальных препаратов с использованием математического моделирования.** В современном мире назрела необходимость разработки инновационных антибактериальных препаратов. Одним из перспективных направлений создания таких препаратов является использование синтетических малых некодирующих RNA (англ. *small untranslated RNA*, sRNA) и гидовых CRISPR Cas ассоциированных RNA, которые, в свою очередь, нацелены на инактивацию эпидемически значимых в настоящее

время генетических детерминант АБР. Данное методологическое направление позволяет одновременно программировать инактивацию нескольких мишеней, что повышает степень эффективности новых антибактериальных препаратов. Кроме того, результаты, полученные в ходе изучения sRNA и систем CRISPR Cas, позволяют рассматривать их в качестве новых классов антимикробных препаратов, которые открывают возможности не только для лечения инфекций, вызванных MDR патогенами, но и для изучения микробных консорциумов и контроля промышленных ферментаций [34]. Важным подходом к преодолению проблемы АБР является вопрос о возможности изменения схем применения таргетных препаратов, прогнозирования и управления распространением резистентности. Наиболее удобным инструментом в данном направлении является математическое моделирование, которое необходимо для количественного понимания действия мультитаргетной терапии. Например, построена и валидирована математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, основанная на зависимости между уровнем резистентности и объёмом потребления антибиотиков [35]. Кроме того, активно проводятся исследования по разработке новых мультитаргетных лекарственных средств с использованием итеративной модификации, методов молекулярного докинга и искусственных нейронных сетей [36]. Наряду с этим, расширяющиеся знания о молекулярных механизмах врождённых иммунных реакций активно пытаются использовать для разработки новых противомикробных препаратов [36].

Пристальный интерес в разработке инновационных антибактериальных препаратов вызывает синтез новых пиримидиновых соединений с потенциальной противомикробной и антимикобактериальной активностью. Рядом публикаций доказано бактерицидное действие производных пиримидина на *S. aureus*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* [37, 38], *M. tuberculosis* [38].

**Фаговая терапия.** Возобновился интерес к фаговой терапии, предусматривающей использование умеренных лизогенных фагов, ассоциированных с человеческими микробными патогенами и содержащих в геноме двухцепочечную или одноцепочечную ДНК, большинство которых относится к отрядам *Caudovirales* и *Microviridae* [39]. Механизм действия включает адсорбцию бактериофага на специальных рецепторах, расположенных в клеточных стенках, полисахаридных капсулах, в пиллях и жгутиках бактерий. После адсорбции вирус-фаг встраивает свою генетическую информацию в микробную клетку для дальнейшей репликации ДНК. Процесс репликации вызывает лизис возбудителя, синтезированные бактериофаги выходят из клетки, и цикл повторяется. Следует отметить, что бактериофаги отличаются специфичностью, они уничтожают

определённые патогены, не повреждая остальные микроорганизмы [39].

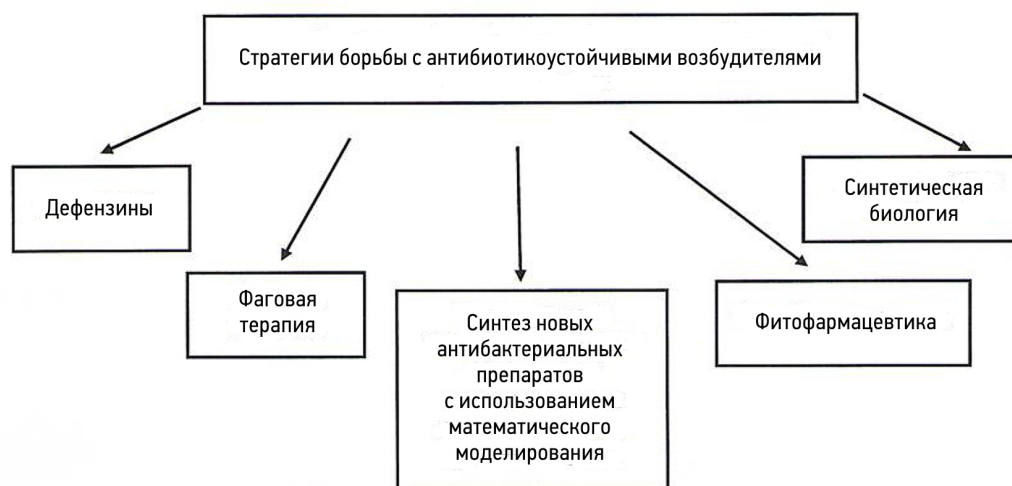
**Синтетическая биология.** Активное развитие нового научного направления — синтетической биологии, использующей геномные и метагеномные подходы с целью проектирования и создания биологических систем с заданными свойствами и функциями, направлено на поиск антибактериальных средств природного происхождения [1, 40, 41]. Так, например, в работе О. Н. Синевой показана антибиотическая активность в отношении грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, дрожжей и редких видов актиномицетов [42].

**Фитофармацевтика.** Фитофармацевтические препараты на основе растительных экстрактов и эфирных масел, обладающие противомикробными, противовирусными и цитотоксическими свойствами, могут быть перспективными агентами для борьбы с нарастающей резистентностью бактерий [43]. Известны синергетические эффекты эфирного масла розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis*) в комбинации с ципрофлоксацином в отношении грамотрицательных возбудителей [44]. В работе P. Knezevic, et al. [44] выявлена антибактериальная активность (0,5–2 мкл/мл) эфирных масел эвкалипта камальдульского (*Eucalyptus camaldulensis*) в сочетании с ципрофлоксацином, гентамицином и полимиксином В при воздействии на штамм *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью. Так как в одном эфирном масле присутствуют различные функциональные группы химических соединений (спиртовая, альдегидная, формальдегидная, карбонильная и др.), вполне вероятно, что антибактериальная активность обусловлена не одним конкретным компонентом и механизмом. Например, эфирные масла вызывают декструкцию мембран бактериальных клеток и инактивируют вирусы, разрушая липидный слой вибрионов [43]. Стратегии борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями представлены на рисунке 2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие антибиотиков позволило справиться со многими инфекционными заболеваниями и сыграло существенную роль в увеличении продолжительности жизни людей. Ситуация усугубилась из-за появления большого числа резистентных штаммов.

В современных исследованиях тенденция антибиотикорезистентности среди микроорганизмов представляется серьёзной эволюционной и экологической проблемой. Бесконтрольное и необоснованное использование на сегодняшний день антибактериальных препаратов в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве спровоцировало активизацию известных к настоящему моменту механизмов защитной стратегии



**Рис. 2.** Стратегии борьбы с антибиотикоустойчивыми возбудителями.

бактериальной клетки (активирование эффлюксных помп, видоизменение структуры лекарственных препаратов, модификация альтернативной молекулы-мишени, микробные биопленки и др.), вызвав усиление адаптивной способности бактериальных патогенов и распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Объективная оценка эффективности мероприятий, направленных на снижение угрозы здоровью общества, возможна при разработке стратегий подробного генетического и геномного анализа резистентных возбудителей, совершенствование мер по осуществлению контроля за применением лекарственных препаратов и распространением антибиотиков в окружающей среде. Помимо этого, детальные исследования молекулярно-генетической природы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам позволят минимизировать возможный риск появления резистентности к новым антибактериальным средствам.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ № 056-00113-21-00

в части проведения НИР по теме «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Луценко А. В. — сбор материала, написание текста; Ясенявская А. Л., Самотруева М. А. — редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00113-21-00 in terms of conducting research on the topic "Development of methods for diagnosing and treating leprosy infection based on the principles of personalized medicine".

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Contribution of the authors:** A. V. Lutsenko — collecting material, writing the text; A. L. Yasyavskaya, M. A. Samotrueva — editing. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Uddin T.M., Chakraborty A.J., Khusró A., et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects // J. Infect. Public Health. 2021. Vol. 14, No. 12. P. 1750–1766. doi: [10.1016/j.jiph.2021.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020)
- Зубарева В.Д., Соколова О.В., Безбородова Н.А., и др. Молекулярные механизмы и генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным препаратам у микроорганизмов // Сельскохозяйственная биология. 2022. Т. 57, № 2. С. 237–256. doi: [10.15389/agrobiology.2022.2.237rus](https://doi.org/10.15389/agrobiology.2022.2.237rus)
- Larsson D.G.J., Flach C.-F. Antibiotic resistance in the environment // Nat. Rev. Microbiol. 2022. Vol. 20, No. 5. P. 257–269. doi: [10.1038/s41579-021-00649-x](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x)
- Давидович Н.В., Соловьева Н.В., Башилова Е.Н., и др. Эко-экологические аспекты устойчивости к антибиотикам: обзор литературы // Экология человека. 2020. Т. 27, № 5. С. 31–36. doi: [10.33396/1728-0869-2020-5-31-36](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-5-31-36)
- Старикова А.А., Габитова Н.М., Цибизова А.А., и др. Изучение антимикробной активности новых производных хинолонов-4(3н)-она по отношению к *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 60–71. doi: [10.48612/agmu/2022.17.1.60.71](https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.60.71)
- Taggar G., Attiq Rehman M., Boerlin P., et al. Molecular Epidemiology of Carbapenemases in Enterobacteriales from Humans, Animals, Food and the Environment // Antibiotics (Basel). 2020. Vol. 9, No. 10. P. 693. doi: [10.3390/antibiotics9100693](https://doi.org/10.3390/antibiotics9100693)
- Wilson D.N., Haurlyuk V., Atkinson G.C., et al. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism // Nat. Rev. Microbiol. 2020. Vol. 18, No. 11. P. 637–648. doi: [10.1038/s41579-020-0386-z](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0386-z)
- Шур К.В., Беккер О.Б., Зайчикова М.В., и др. Генетические аспекты лекарственной устойчивости и вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* // Генетика. 2018. Т. 54, № 12. С. 1363–1375. doi: [10.1134/S0016675818120147](https://doi.org/10.1134/S0016675818120147)
- Землянюк О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам // Экологическая генетика. 2018. Т. 16, № 3. С. 4–17. doi: [10.17816/ecogen1634-17](https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17)
- Фелькер И.Г., Гордеева И.Е., Ставицкая Н.В., и др. Перспективы и препятствия для клинического применения ингибиторов эфлюксных помп *Mycobacterium tuberculosis* // Биологические мембраны. Журнал мембранной и клеточной биологии. 2021. Т. 38, № 5. С. 317–339. doi: [10.31857/S0233475521050054](https://doi.org/10.31857/S0233475521050054)
- Gun M.A., Bozdogan B., Coban A.Y. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics // Future Microbiol. 2020. Vol. 15, No. 10. P. 937–944. doi: [10.2217/fmb-2019-0318](https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0318)
- Fratoni A.J., Nicolau D.P., Kuti J.L. A guide to therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics // Pharmacotherapy. 2021. Vol. 41, No. 2. P. 220–233. doi: [10.1002/phar.2505](https://doi.org/10.1002/phar.2505)
- Ibrahim M.E., Abbas M., Al-Shahrai A.M., et al. Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase- and AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2019. Vol. 2019. P. 6054694. doi: [10.1155/2019/6054694](https://doi.org/10.1155/2019/6054694)
- Philippon A., Jacquier H., Ruppé E., et al. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update // Curr. Res. Transl. Med. 2019. Vol. 67, No. 4. P. 115–122. doi: [10.1016/j.retram.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.05.003)
- Tulara N.K. Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* // J. Glob. Infect. Dis. 2018. Vol. 10, No. 1. P. 19–21. doi: [10.4103/jgid.jgid\\_72\\_17](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_72_17)
- Ero R., Yan X.-F., Gao Y.-G. Ribosome Protection Proteins — “New” Players in the Global Arms Race with Antibiotic-Resistant Pathogens // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, No. 10. P. 5356. doi: [10.3390/ijms22105356](https://doi.org/10.3390/ijms22105356)
- Хрянин А.А. Биоплёнки микроорганизмов: современные представления // Антибиотики и Химиотерапия. 2020. Т. 65, № 5-6. С. 70–77. doi: [10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77)
- Ciofu O., Moser C., Jensen P.Ø., et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms // Nat. Rev. Microbiol. 2022. Vol. 20, No. 10. P. 621–635. doi: [10.1038/s41579-022-00682-4](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00682-4)
- Muhammad M.H., Idris A.L., Fan X., et al. Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches // Front. Microbiol. 2020. Vol. 11. P. 928. doi: [10.3389/fmicb.2020.00928](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928)
- Zhou L., Zhang Y., Ge Y., et al. Regulatory Mechanisms and Promising Applications of Quorum Sensing-Inhibiting Agents in Control of Bacterial Biofilm Formation // Front. Microbiology. 2020. Vol. 11. P. 589640. doi: [10.3389/fmicb.2020.589640](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640)
- Uruén C., Chopó-Escuin G., Tommassen J., et al. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance // Antibiotics (Basel). 2020. Vol. 10, No. 1. P. 3. doi: [10.3390/antibiotics10010003](https://doi.org/10.3390/antibiotics10010003)
- Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., и др. Инфекции, связанные с образованием биопленок // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9, № 3s1. P. 26–31. doi: [10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31)
- Orazi G., O’Toole G.A. “It Takes a Village”: Mechanisms Underlying Antimicrobial Recalcitrance of Polymicrobial Biofilms // J. Bacteriol. 2019. Vol. 202, No. 1. P. e00530–19. doi: [10.1128/jb.00530-19](https://doi.org/10.1128/jb.00530-19)
- Karkman A., Pärnänen K., Larsson D.G.J. Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments // Nat. Commun. 2019. Vol. 10, No. 1. P. 80. doi: [10.1038/s41467-018-07992-3](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07992-3)
- Бурцева С.А., Бырса М.Н., Чеботарь В.И. Разнообразие представителей класса *Actinobacteria* в водной толще озерной системы «La Izvor». В сб.: Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă; Chişinău, 20–21 марта 2021. 8-е изд. Chişinău; 2021. Ч. 1. С. 165–172. Доступно по: [https://ibn.idsi.md/en/vizualizare\\_articol/127529](https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/127529). Ссылка активна на 12.09.2023.
- Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D.G.J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance // FEMS Microbiol. Rev. 2018. Vol. 42, No. 1. P. fux053. doi: [10.1093/femsre/fux053](https://doi.org/10.1093/femsre/fux053)
- Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Rev. 2018. Vol. 31, No. 4. P. e00088–17. doi: [10.1128/cmr.00088-17](https://doi.org/10.1128/cmr.00088-17)
- Андрюков Б.Г., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий // Антибиотики и Химиотерапия. 2022. Т. 67, № 1-2. С. 62–74. doi: [10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74)
- Humphrey S., Fillol-Salom A., Quiles-Puchalt N., et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements // Nat. Commun. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 6509. doi: [10.1038/s41467-021-26004-5](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26004-5)

30. Hall J.P.J., Harrison E., Baltrus D.A. Introduction: the secret lives of microbial mobile genetic elements // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2022. Vol. 377, No. 1842. P. 20200460. doi: [10.1098/rstb.2020.0460](https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0460)
31. Мустафин Р.Н. Роль мобильных генетических элементов в возникновении жизни // *Успехи физиологических наук.* 2019. Т. 50, № 3. С. 45–64. doi: [10.1134/S0301179819020085](https://doi.org/10.1134/S0301179819020085)
32. Akrami F., Rajabnia M., Pournajaf A. Resistance integrons; A mini review // *Caspian J. Intern. Med.* 2019. Vol. 10, No. 4. P. 370–376. doi: [10.22088/cjim.10.4.370](https://doi.org/10.22088/cjim.10.4.370)
33. Xu D., Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 764. doi: [10.3389/fimmu.2020.00764](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00764)
34. Шемякин И.Г., Фирстова В.В., Фурсова Н.К., и др. Новые возможности в борьбе с патогенными микроорганизмами. Обзор // *Биохимия.* 2020. Т. 85, № 11. P. 1615–1632. doi: [10.31857/S0320972520110081](https://doi.org/10.31857/S0320972520110081)
35. Arepyeva M.A., Kolbin A.S., Sidorenko S.V., et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017. Vol. 8. P. 148–156. doi: [10.1016/j.jgar.2016.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010)
36. Pinzi L., Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 18. P. 4331. doi: [10.3390/ijms20184331](https://doi.org/10.3390/ijms20184331)
37. Jadhav P.A., Baravkar A. Recent advances in antimicrobial activity of pyrimidines: a review // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2022. Vol. 15, No. 2. P. 4–10. doi: [10.22159/ajpcr.2022.v15i2.43686](https://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i2.43686)
38. Самотруева М.А., Габитова Н.М., Генатуллина Г.Н., и др. Оценка антимикробактериальной активности вновь синтезированных производных пиримидина в отношении *Mycobacterium tuberculosis* // *Антибиотики и Химиотерапия.* 2022. Т. 67, № 3–4. С. 4–15. doi: [10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-4-15](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-4-15)
39. Gordillo Altamirano F.L., Barr J.J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era // *Clin. Microbiol. Rev.* 2019. Vol. 32, No. 2. P. e00066–18. doi: [10.1128/cmr.00066-18](https://doi.org/10.1128/cmr.00066-18)
40. Khan A., Ostaku J., Aras E., et al. Combating Infectious Diseases with Synthetic Biology // *ACS Synth. Biol.* 2022. Vol. 11, No. 2. P. 528–537. doi: [10.1021/acssynbio.1c00576](https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00576)
41. Мохов А.А. «Синтетический» геном и получаемые с его использованием продукты как новые объекты правоотношений // *Вестник Университета имени О.Е. Кутафина (МГЮА).* 2020. № 5. С. 51–59. doi: [10.17803/2311-5998.2020.69.5.051-059](https://doi.org/10.17803/2311-5998.2020.69.5.051-059)
42. Синёва О.Н. Выделение актиномицетов редких родов — продуцентов антибиотиков из почв с применением сока *Aloe arborescens* // *Антибиотики и Химиотерапия.* 2022. Т. 66, № 9–10. С. 4–11. doi: [10.37489/0235-2990-2021-66-9-10-4-11](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-9-10-4-11)
43. Liu T., Wang J., Gong X., et al. Rosemary and Tea Tree Essential Oils Exert Antibiofilm Activities *In Vitro* Against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* // *J. Food Prot.* 2020. Vol. 83, No. 7. P. 1261–1267. doi: [10.4315/0362-028x.jfp-19-337](https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-19-337)
44. Knezevic P., Aleksic V., Simin N., et al. Antimicrobial activity of *Eucalyptus camaldulensis* essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* // *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 178. P. 125–136. doi: [10.1016/j.jep.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.008)

## REFERENCES

1. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusró A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750–66. doi: [10.1016/j.jiph.2021.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020)
2. Zubareva VD, Sokolova OV, Bezborodova NA, et al. Molecular mechanisms and genetic determinants of resistance to antibacterial drugs in microorganisms (review). *Agricultural Biology.* 2022;57(2):237–56. (In Russ). doi: [10.15389/agrobiol.2022.2.237eng](https://doi.org/10.15389/agrobiol.2022.2.237eng)
3. Larsson DGJ, Flach C–F. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):257–69. doi: [10.1038/s41579-021-00649-x](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x)
4. Davidovich NV, Solovieva NV, Bashilova EN, et al. Endoecological Aspects of Antibiotic Resistance: A Literature Review. *Human Ecology.* 2020;27(5):31–6. (In Russ). doi: [10.33396/1728-0869-2020-5-31-36](https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-5-31-36)
5. Starikova AA, Gabitova NM, Tsbizova AA, et al. Study of antimicrobial activity of new Quinazolin-4(3n)-one derivatives with respect to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Astrakhan Medical Journal.* 2022;17(1):60–71. (In Russ). doi: [10.48612/agmu/2022.17.1.60.71](https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.60.71)
6. Taggar G, Attiq Rehman M, Boerlin P, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenemases in *Enterobacteriales* from Humans, Animals, Food and the Environment. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(10):693. doi: [10.3390/antibiotics9100693](https://doi.org/10.3390/antibiotics9100693)
7. Wilson DN, Haurlyuk V, Atkinson GC, et al. Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(11):637–48. doi: [10.1038/s41579-020-0386-z](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0386-z)
8. Shur KV, Bekker OB, Zaichikova MV, et al. Genetic Aspects of *Mycobacterium tuberculosis* Drug Resistance and Virulence. *Russian Journal of Genetics.* 2018;54(12):1363–75. (In Russ). doi: [10.1134/S0016675818120147](https://doi.org/10.1134/S0016675818120147)
9. Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhouravleva GA. Mechanisms of bacterial multiresistance to antibiotics. *Ecological Genetics.* 2018;16(3):4–17. (In Russ). doi: [10.17816/ecogen1634-17](https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17)
10. Felker IG, Gordeeva EI, Stavitskaya NV, et al. Prospects and Obstacles for Clinical Use of the Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Efflux Pumps. *Biologicheskkiye Membrany. Zhurnal Membrannoy i Kletchnoy Biologii.* 2021;38(5):317–39. (In Russ). doi: [10.31857/S0233475521050054](https://doi.org/10.31857/S0233475521050054)
11. Gun MA, Bozdogan B, Coban AY. Tuberculosis and beta-lactam antibiotics. *Future Microbiol.* 2020;15(10):937–44. doi: [10.2217/fmb-2019-0318](https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0318)
12. Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL. A guide to therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2021;41(2):220–33. doi: [10.1002/phar.2505](https://doi.org/10.1002/phar.2505)
13. Ibrahim ME, Abbas M, Al-Shahrai AM, et al. Phenotypic Characterization and Antibiotic Resistance Patterns of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase- and AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-

- Negative Bacteria in a Referral Hospital, Saudi Arabia. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:6054694. doi: [10.1155/2019/6054694](https://doi.org/10.1155/2019/6054694)
14. Philippon A, Jacquier H, Ruppé E, et al. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(4):115–22. doi: [10.1016/j.retram.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.05.003)
15. Tulara NK. Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia. *J Glob Infect Dis.* 2018;10(1):19–21. doi: [10.4103/jgid.jgid\\_72\\_17](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_72_17)
16. Ero R, Yan X-F, Gao Y-G. Ribosome Protection Proteins — “New” Players in the Global Arms Race with Antibiotic-Resistant Pathogens. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5356. doi: [10.3390/ijms22105356](https://doi.org/10.3390/ijms22105356)
17. Khryanin AA. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65 5-6:70–7. (In Russ). doi: [10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77)
18. Ciofu O, Moser C, Jensen PØ, et al. Tolerance and resistance of microbial biofilms. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(10):621–35. doi: [10.1038/s41579-022-00682-4](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00682-4)
19. Muhammad MH, Idris AL, Fan X, et al. Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Front Microbiol.* 2020;11:928. doi: [10.3389/fmicb.2020.00928](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928)
20. Zhou L, Zhang Y, Ge Y, et al. Regulatory Mechanisms and Promising Applications of Quorum Sensing-Inhibiting Agents in Control of Bacterial Biofilm Formation. *Front Microbiol.* 2020;11:589640. doi: [10.3389/fmicb.2020.589640](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640)
21. Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, et al. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics (Basel).* 2020;10(1):3. doi: [10.3390/antibiotics10010003](https://doi.org/10.3390/antibiotics10010003)
22. Petukhova IN, Dmitriyeva NV, Grigor'yevskaya ZV, et al. Infektsii, svyazannyye s obrazovaniyem bioplenok. *Malignant Tumours.* 2019;9(3s1):26–31. (In Russ). doi: [10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-26-31)
23. Orazi G, O'Toole GA. “It Takes a Village”: Mechanisms Underlying Antimicrobial Recalcitrance of Polymicrobial Biofilms. *J Bacteriol.* 2019;202(1):e00530–19. doi: [10.1128/jb.00530-19](https://doi.org/10.1128/jb.00530-19)
24. Karkman A, Pärnänen K, Larsson DGJ. Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments. *Nat Commun.* 2019;10(1):80. doi: [10.1038/s41467-018-07992-3](https://doi.org/10.1038/s41467-018-07992-3)
25. Burtseva SA, Byrsa MN, Chebotar' VI. Raznoobraziye predstaviteley klassa Actinobacteria v vodnoy tolshche ozeroy sistemy «La Izvor». In: *Instruire prin cercetare pentru o societate prosperă; Chişinău, 20–21 March 2021.* 8<sup>th</sup> ed. Chişinău; 2021;1:165–72. Available at: [https://ibn.idsi.md/en/vizualizare\\_articol/127529](https://ibn.idsi.md/en/vizualizare_articol/127529). Accessed: 2023 September 12. (In Russ).
26. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(1):fux053. doi: [10.1093/femsre/fux053](https://doi.org/10.1093/femsre/fux053)
27. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, et al. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00088–17. doi: [10.1128/cmr.00088-17](https://doi.org/10.1128/cmr.00088-17)
28. Andryukov BG, Besednova NN, Zaporozhets TS. Mobile Genetic Elements of Prokaryotes and Their Role in the Formation of Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(1-2):62–74. (In Russ). doi: [10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74)
29. Humphrey S, Fillol-Salom A, Quiles-Puchalt N, et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements. *Nat Commun.* 2021;12(1):6509. doi: [10.1038/s41467-021-26004-5](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26004-5)
30. Hall JPJ, Harrison E, Baltrus DA. Introduction: the secret lives of microbial mobile genetic elements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022;377(1842):20200460. doi: [10.1098/rstb.2020.0460](https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0460)
31. Mustafin RN. The Role of Mobile Genetic Elements in the Origin of Life on Earth. *Uspekhi Fiziolgicheskikh Nauk.* 2019;50(3):45–64. (In Russ). doi: [10.1134/S0301179819020085](https://doi.org/10.1134/S0301179819020085)
32. Akrami F, Rajabnia M, Pournajaf A. Resistance integrons; A mini review. *Caspian J Intern Med.* 2019;10(4):370–6. doi: [10.22088/cjim.10.4.370](https://doi.org/10.22088/cjim.10.4.370)
33. Xu D, Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:764. doi: [10.3389/fimmu.2020.00764](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00764)
34. Shemyakin IG, Firstova VV, Fursova NK, et al. New-generation antibiotics, bacteriophage endolysins and nanomaterials for combating pathogens. Review. *Biokhimiya.* 2020;85(11):1615–32. (In Russ). doi: [10.31857/S0320972520110081](https://doi.org/10.31857/S0320972520110081)
35. Arepyeva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;8:148–56. doi: [10.1016/j.jgar.2016.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010)
36. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4331. doi: [10.3390/ijms20184331](https://doi.org/10.3390/ijms20184331)
37. Jadhav PA, Baravkar A. Recent advances in antimicrobial activity of pyrimidines: a review. *Asian J Pharm Clin Res.* 2022;15(2):4–10. doi: [10.22159/ajpcr.2022.v15i2.43686](https://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i2.43686)
38. Samotruieva MA, Gabitova NM, Genatullina GN, et al. Assessment of Antimycobacterial Activity of Newly Synthesized Pyrimidine Derivatives Against Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;67(3-4):4–15. (In Russ). doi: [10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-4-15](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-4-15)
39. Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Post-antibiotic Era. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00066–18. doi: [10.1128/cmr.00066-18](https://doi.org/10.1128/cmr.00066-18)
40. Khan A, Ostaku J, Aras E, et al. Combating Infectious Diseases with Synthetic Biology. *ACS Synth Biol.* 2022;11(2):528–37. doi: [10.1021/acssynbio.1c00576](https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00576)
41. Mokhov AA. «Synthetic» genom and products resultant using it as new objects of legal relations. *Courier of Kutafin Moscow State Law University (MSAL).* 2020;(5):51–9. (In Russ). doi: [10.17803/2311-5998.2020.69.5.051-059](https://doi.org/10.17803/2311-5998.2020.69.5.051-059)
42. Sineva ON. Isolation of rare Genera of actinomycetes — antibiotic producers from soils using Aloe Arborescens juice. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2022;66(9-10):4–11. (In Russ). doi: [10.37489/0235-2990-2021-66-9-10-4-11](https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-9-10-4-11)
43. Liu T, Wang J, Gong X, et al. Rosemary and Tea Tree Essential Oils Exert Antibiofilm Activities In Vitro Against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *J Food Prot.* 2020;83(7):1261–7. doi: [10.4315/0362-028x.jfp-19-337](https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-19-337)
44. Knezevic P, Aleksic V, Simin N, et al. Antimicrobial activity of Eucalyptus camaldulensis essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii. *J Ethnopharmacol.* 2016;178:125–36. doi: [10.1016/j.jep.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.008)

## ОБ АВТОРАХ

\* **Луценко Анна Викторовна**, к.б.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>;  
eLibrary SPIN: 3292-9049; e-mail: [ahrapova@yandex.ru](mailto:ahrapova@yandex.ru)

**Ясенявская Анна Леонидовна**, д.м.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>;  
eLibrary SPIN: 5809-5856; e-mail: [yasen\\_9@mail.ru](mailto:yasen_9@mail.ru)

**Самотруева Марина Александровна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>;  
eLibrary SPIN: 5918-1341; e-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru)

## AUTHORS' INFO

\* **Anna V. Lutsenko**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-3351>;  
eLibrary SPIN: 3292-9049; e-mail: [ahrapova@yandex.ru](mailto:ahrapova@yandex.ru)

**Anna L. Yasyavskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2998-2864>;  
eLibrary SPIN: 5809-5856; e-mail: [yasen\\_9@mail.ru](mailto:yasen_9@mail.ru)

**Marina A. Samotrueva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-4455>;  
eLibrary SPIN: 5918-1341; e-mail: [ms1506@mail.ru](mailto:ms1506@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author