

DOI: 10.12731/2658-6649-2025-17-3-1131

EDN: YWNYKM

УДК 579.22: 615.281.9



Научные обзоры

ПРИЧИНЫ ПОЯВЛЕНИЯ, МЕХАНИЗМЫ, СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ, ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

П.А. Веденеев, А.В. Бюлер, И.А. Лебедева, Е.Г. Ковалева

Аннотация

Проблема антибиотикорезистентности сейчас как никогда актуальна. Кризис, связанный с распространением устойчивости к антибиотикам, приближается с каждым днем. Новых антибактериальных препаратов и методов, позволяющих эффективно бороться с устойчивыми микроорганизмами, не появляется, следовательно, появляется серьезнейший вызов для всего человечества, так как от эффективности антибиотиков напрямую зависят такие важные для жизни человека сферы как медицина и сельское хозяйство.

Цель исследования. Данная статья позволяет сформировать системный взгляд на явление антибиотикорезистентности.

Материал и методы. Для анализа литературы были использованы материалы из ресурсов PubMed и PubMed Central Национальной медицинской библиотеки США, Google Scholar, Elsevier Clinical Key и Elsevier Science Direct. Выборку составили научные статьи, посвященные антибиотикорезистентности.

Результат. В статье раскрываются причины появления, механизмы, скорость развития, способы и пути распространения антибиотикорезистентности, а также последствия приобретения устойчивости для микроорганизмов и способы сдерживания антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; устойчивость к антибиотикам; механизмы устойчивости; скорость развития; пути распространения; последствия устойчивости

Для цитирования. П.А. Веденеев, А.В. Бюлер, И.А. Лебедева, Е.Г. Ковалева (2025). Причины появления, механизмы, скорость развития, пути распространения и последствия устойчивости к антибиотикам. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(3), 579-613. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-3-1131>

Scientific Reviews

**CAUSES OF EMERGENCE, MECHANISMS,
RATE OF DEVELOPMENT, PATHWAYS OF SPREAD,
AND CONSEQUENCES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE**

P.A. Vedeneyev, A.V. Buhler, I.A. Lebedeva, E.G. Kovaleva

Abstract

The problem of antibiotic resistance is more relevant than ever. The crisis associated with the spread of resistance to antibiotics is approaching every day. New antibacterial drugs and methods that allow for effective combating of resistant microorganisms are not emerging, therefore posing a serious challenge to humanity, as the effectiveness of antibiotics directly impacts important areas of human life such as medicine and agriculture.

Purpose. The article provides a systematic view of the phenomenon of antibiotic resistance.

Materials and methods. To analyze the literature, materials from the PubMed and PubMed Central resources of the US National Library of Medicine, Google Scholar, Elsevier Clinical Key and Elsevier Science Direct. The sample consisted of scientific papers devoted to antibiotic resistance.

Results. The article reveals the causes of emergence, mechanisms, rate of development, pathways of spread of antibiotic resistance and consequences of acquiring resistance for microorganisms and methods of containing antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance; mechanisms of resistance; rate of development; pathways of spread; consequences of resistance

For citation. P.A. Vedeneyev, A.V. Buhler, I.A. Lebedeva, E.G. Kovaleva (2025). Causes of emergence, mechanisms, rate of development, pathways of spread, and consequences of antibiotic resistance. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(3), 579-613. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-3-1131>

Введение

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) – это явление, возникающее, когда микроорганизмы перестают реагировать на противомикробные препараты. Появление лекарственной устойчивости ведет к тому, что антибиотики и другие противомикробные препараты, в концентрациях которых ранее считались эффективными, перестают работать, а инфекции становится трудно или невозможно лечить [18].

Термины «антибиотик» и «противомикробный» часто используются взаимозаменяемо, но не являются синонимами. Антибиотики – это вещества, синтезированные микроорганизмами, а термин «противомикробный» относится к любому веществу, которое уничтожает микробы, включая синтетические соединения [5]. Антибиотикорезистентность формируется, когда в среде обитания микроорганизмов (как правило бактерий) появляются антибиотики. В современном мире антибиотики крайне широко применяются для лечения и/или профилактики заболеваний человека и животных, поэтому бактерии вынуждены приспосабливаться. Снижение смертности, обеспечиваемое эффективными антибиотиками при бактериальных инфекциях всех типов, настолько огромно, что благодаря ним спасено бесчисленное количество жизней людей и животных.

Антибиотикорезистентность – это одна из серьезнейших проблем современного мира. По прогнозу Всемирного банка до 2050 года, антибиотикорезистентность может привести к сокращению мирового ВВП на 1,3-3,8%, потери в бедных странах могут превысить 5% ВВП. Объем реального мирового экспорта может сократиться на 1,1–3,8%. Расходы на здравоохранение в мире могут увеличиться на 300 миллиардов долларов в год в хорошем сценарии и более чем 1 триллион долларов в год в плохом сценарии. Мировое животноводство может сократиться на 2,6–7,5% в год [7].

Столь значительное влияние на мировую экономику привлекает внимание ученых со всего мира. Актуальность проблемы видна по ежегодно увеличивающемуся количеству исследований по теме антибиотикорезистентности (рис. 1).

Борьба с устойчивостью к антибактериальным препаратам интересует не только ученых, но и международные организации. В 2001 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала документ «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам», в котором указываются основные причины возникновения антибиотикорезистентности и предлагаются меры по борьбе с ней [1]. Однако в последующие 15 лет нерациональное использование антибиотиков только возросло. Поэтому в 2015 году Всемирная организация здравоохранения приняла «Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам» [2]. В России в 2017 году распоряжением Правительства Российской Федерации утверждена “Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года” [4]. Дан-

ная стратегия устанавливает цели и задачи России в области борьбы с антибиотикорезистентностью, а также предлагает меры по предупреждению и ограничению распространения и возбудителей с УПП. Стратегия является основой для организации деятельности и взаимодействия органов государственной власти Российской Федерации, органов государственной власти субъектов Российской Федерации, органов местного самоуправления, государственных и иных организаций, принимающих участие в реализации мер, направленных на предупреждение и ограничение распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам.

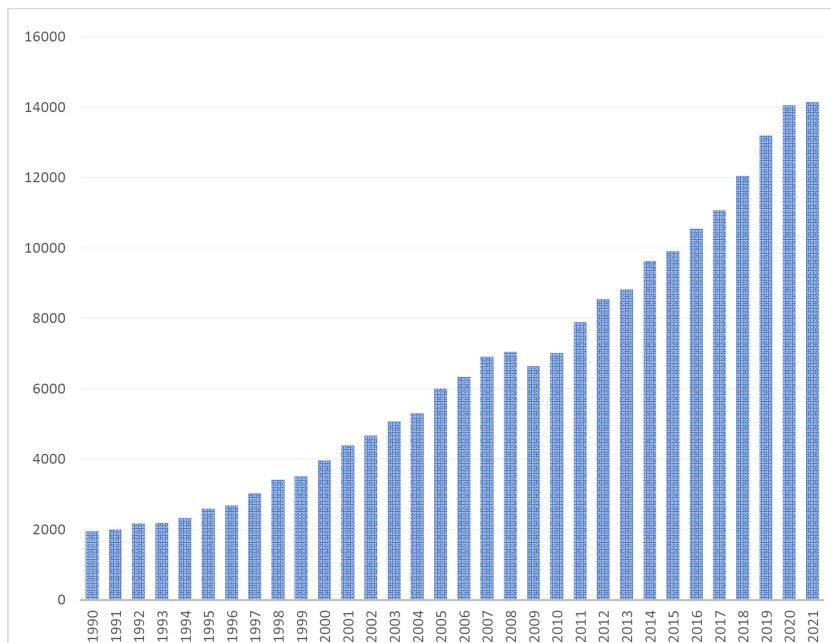


Рис. 1. Количество исследований по теме «antibiotic resistance» по данным Pubmed [101]

Также в России в 2018 году было выпущено последнее издание программы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) [3]. Задачи данной программы: профилактика распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам; рациональное применение антибиотиков с лечебной и профилактической целью, повышение

эффективности эмпирической антибактериальной терапии; оптимизация (снижение) расходов медицинской организации на антимикробные средства, пребывание пациента в стационаре, лечение нозокомиальных осложнений.

Данная статья призвана помочь широкому кругу читателей сформировать системный взгляд на явление антибиотикорезистентности. В статье рассматриваются причины появления, механизмы, скорость развития, пути распространения и последствия устойчивости к антибиотикам.

Причины возникновения устойчивости

Микроорганизмы вынуждены искать способ выжить в мире, где широко распространены противомикробные препараты. В этом им помогает их хорошая генетическая пластичность. С эволюционной точки зрения бактерии используют две основные стратегии для формирования устойчивости к антибиотикам: мутации в собственных генах и горизонтальный перенос генов (ГПГ) из других организмов (как правило других бактерий) [86, 83, 43]. Главными путями горизонтального переноса генов являются трансформация, трандукция и конъюгация. Важнейшую роль в развитии и распространении устойчивости к антибиотикам среди бактерий играют плазмиды, которые передают гены сопротивления между организмами [106].

Главной причиной широкого распространения устойчивости к антибиотикам сегодня является нерациональное применение антибиотиков человеком, к которому можно отнести: использование антибиотиков в медицинской практике чрезмерно часто; неправильное применение препаратов по причине отсутствия практики исследования профиля устойчивости возбудителя; широкое использование антибиотиков в сельском хозяйстве, включая их профилактическое применение и использование в качестве стимуляторов роста; применение стратегии постоянной разработки новых антибиотиков взамен старых, что провоцирует развитие устойчивости к новым препаратам; ошибки в регуляции и контроле распространения антибиотиков со стороны государства [126].

Механизмы устойчивости

Устойчивость антибиотикам может возникать различными способами. Устойчивость к фторхинолонам может быть достигнута тремя разными способами, которые могут использоваться одновременно и дополнять друг

друга или по отдельности. Эти пути включают: мутации в генах, отвечающих за сайт-мишень фторхинолонов (ДНК-гираза и топоизомераза IV) [59], сверхэкспрессию эффлюксных насосов для удаления молекул антибиотика за пределы клетки [39; 58] и защиту сайта-мишени фторхинолона с помощью белка Qnr [9; 87; 107].

Однако разные виды бактерий предпочитают определенные механизмы устойчивости. Например, у грамотрицательных бактерий преобладающим механизмом устойчивости к β -лактамам является продукция β -лактамаз, тогда как у грамположительных организмов устойчивость к этим соединениям в основном достигается путем модификации сайта-мишени пенициллин-связывающего белка (ПСБ).

Механизмы формирования устойчивости к антибиотикам можно разделить на несколько групп: модификации молекулы антибиотика, предотвращение попадания антибиотика к мишени, Устойчивость из-за глобальных адаптивных процессов, а также изменение и/или обход целевых сайтов.

Модификация молекулы антибиотика

Химические модификации молекулы антибиотика

Выработка ферментов, способных вносить химические изменения в молекулу антибиотика, является хорошо известным механизмом устойчивости, который встречается как у грамотрицательных, так и у грамположительных бактерий. Примером этого механизма может служить устойчивость к аминогликозидам.

Специальные ферменты микроорганизма модифицируют гидроксильные или аминогруппы молекулы аминогликозида. На сегодняшний день описано несколько подобных реакций, и они стали преобладающим механизмом устойчивости к аминогликозидам во всем мире [68]. Гены, кодирующие эти ферменты обычно содержатся в мобильных генетических элементах (МГЭ), но также были обнаружены как часть хромосомы [104].

Разрушение связей в молекуле антибиотика

Основной механизм устойчивости к β -лактамам основан на разрушении этих соединений под действием ферментов β -лактамаз. Эти ферменты разрушают амидную связь в β -лактамном кольце, так формируется устойчивость к β -лактамам у многих видов микроорганизмов. Зачастую гены, кодирующие β -лактамазы локализованы в плазмидах, что приводит к быстрому распространению устойчивости [25].

Предотвращение попадания соединения к мишени***Снижение проницаемости***

Многие антибактериальные вещества должны проникать через наружную и/или цитоплазматическую мембрану для проявления противомикробного действия. Бактерии имеют механизмы, предотвращающие проникновение антибактериального вещества к внутриклеточной или периплазматической мишени. В основном антибиотики попадают внутрь клетки через специальные белки – порины. Уменьшение захвата антибиотика из окружающей среды происходит именно за счет изменения поринов. Эти изменения могут быть достигнуты тремя основными способами: изменением типа экспрессируемых поринов; изменением уровня экспрессии поринов; нарушением функции поринов. Изменения проницаемости посредством любого из этих механизмов часто приводят к низкоуровневой устойчивости и часто связаны с другими механизмами, такими как повышенная экспрессия эффлюксных насосов [94]. Примером формирования устойчивости этим способом является продукция абберантного порина OprD в *P. aeruginosa*. Посредством данного порина обычно в клетку проникают аминокислоты и антибиотики, например, имипенем. Исследования *in vitro* показали, что изменения порина OprD могут вызывать устойчивость отдельно или в сочетании с гиперэкспрессией эффлюксного насоса и/или продукцией фермента, гидролизующего антибиотик, что приводит к высокому уровню устойчивости к карбапенемам [102].

Эффлюксные насосы

Сложные механизмы, способные выталкивать токсичное соединение из клетки характерны для большого количества разных видов микроорганизмов как грамотрицательных, так и грамположительных. Эффлюксные насосы могут быть как субстрат-специфичные (например, tet-определители для тетрациклина или mef-гены для макролидов), так и способные откачивать широкий спектр антибактериальных препаратов, что чаще всего наблюдается у бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [100].

Устойчивость из-за глобальных адаптивных процессов

Бактерии благодаря своей генетической пластичности способны быстро подстраиваться под изменяющуюся среду с помощью большого количества небольших изменений. Примером появления такого типа устойчивости являются штаммы *S. aureus* hVISA/VISA. Изоляты hVISA/VISA обычно появляются у пациентов с инфекцией MRSA, после длитель-

ного курса ванкомицина. Развитие hVISA/VISA не происходит в результате ГПГ. Фенотип, по-видимому, является результатом последовательных и упорядоченных генетических изменений, которые еще предстоит полностью изучить. Имеющиеся данные показывают, что регуляторные системы, наиболее часто вовлеченные в этот механизм устойчивости — это YycFG (WalKR), VraSR (гомолог LiaFSR) и GraRS [61; 62; 74]. Эти двух- и трехкомпонентные регуляторные системы определяют строение клеточной стенки, что подтверждает представление о том, что появление фенотипа hVISA/VISA включает перестройку клеточной стенки, что помогает бактериям выживать в присутствии ванкомицина. Помимо вышеупомянутых регуляторных систем, еще одним изменением, которое часто связывают с фенотипом hVISA/VISA, являются мутации в гене *groB*, кодирующем субъединицу РНК-полимеразы. Однако механизмы, с помощью которых мутация *groB* привела к устойчивости к ванкомицину не до конца изучены [128]. Фенотипически штаммы hVISA/VISA демонстрируют различные метаболические характеристики, которые могут включать: повышенное использование фруктозы; повышенный метаболизм жирных кислот; нарушение метаболизма ацетата и цикла трикарбоновых кислот; снижение доступности глутамата; повышенная экспрессия генов синтеза клеточной стенки. Эти глобальные гомеостатические изменения, по-видимому, приводят к снижению активности ванкомицина, в связи с утолщением клеточной стенки и увеличением количества свободного D-Ala-D-Ala дипептида, а также меньшим количеством перекрестных связей в пептидогликане [50; 60].

Изменения и/или обход целевых сайтов

Защита целевого сайта

Механизм защиты целевого сайта от присоединения к нему молекулы антибиотика довольно широко распространен среди микроорганизмов. Одним из классических и наиболее изученных примеров этого механизма являются детерминанты устойчивости к тетрациклинам Tet(M) и Tet(O). Tet(M) первоначально была описана в *Streptococcus spp.*, а Tet(O) в *Campylobacter jejuni*, но в настоящее время они широко распространены среди различных видов бактерий, вероятно, потому что они были обнаружены в плазмидах и транспозонах. Tet(M) и Tet(O) взаимодействуют с рибосомой и вытесняют тетрациклин из его сайта связывания [29]. Кроме того, взаимодействие с Tet(O) и Tet(M) изменяет конформацию рибосомы, предотвращая повторное попадание антибиотика к мишени [37; 78].

Мутации, обеспечивающие изменение целевого сайта

Мутации могут трансформировать целевой сайт так, чтобы молекула противомикробного препарата не могла к нему присоединиться. Примером может служить развитие устойчивости к рифампицину. Рифампицин блокирует процесс транскрипции путем ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы, которая состоит из нескольких субъединиц. Мишень рифампицина находится в β -субъединице РНК-полимеразы. После связывания антибиотика с целевым сайтом транскрипция прерывается [27]. Устойчивость к рифампицину главным образом возникает из-за одноэтапных точечных мутаций, приводящих к заменам аминокислот в гене *rpoB*. Несмотря на снижение сродства рифампицина к мишени, эти мутации обычно не влияют на активность полимеразы, что позволяет продолжать транскрипцию [46].

Ферментативное изменение целевого сайта

Ферменты могут модифицировать целевой сайт так, чтобы уменьшить его сродство к антибактериальному препарату. Примером устойчивости, возникающей путем ферментативной модификации сайта-мишени, является метилирование рибосомы с помощью фермента, закодированного геном *Erm*, что приводит к устойчивости к макролидам. Эти ферменты могут моно- или диметилировать остаток аденина в позиции A2058 домена V 23pРНК 50S-субъединицы рибосомы. Это изменение мешает связыванию антибиотиков с целевым сайтом. Экспрессия *Erm*-генов обеспечивает перекрестную устойчивость всем членам группы MLSb (макролиды, линкозамиды и стрептограмин В), так как эти антибиотики имеют перекрывающиеся сайты связывания в рРНК [75; 131].

Полная замена или обход целевого сайта

Бактерии способны создавать новые или изменять уже имеющиеся мишени антибиотиков так, что они будут выполнять сходные биохимические функции с исходной мишенью, но не будут подвержены воздействию антибиотика. Важным примером такой стратегии является устойчивость к ванкомицину. Гликопептиды, такие как ванкомицин и тейкопланин, уничтожают бактерии, ингибируя синтез клеточной стенки, аналогично β -лактамам. Однако, для препятствия образованию клеточной стенки они не взаимодействуют напрямую с ПСБ, а связываются с D-Ala-D-Ala пентапептидной части пептидогликана и предотвращают его перекрестную сшивку, что приводит к гибели бактерий [105]. Устойчивость к ванкомицину у энтерококков связана с кластерами *van*-генов (*van* от ванкомицин), которые заменяют последний D-Ala на D-лактат (устойчивость высокого уровня) или D-серин (устойчивость низкого уровня) [90].

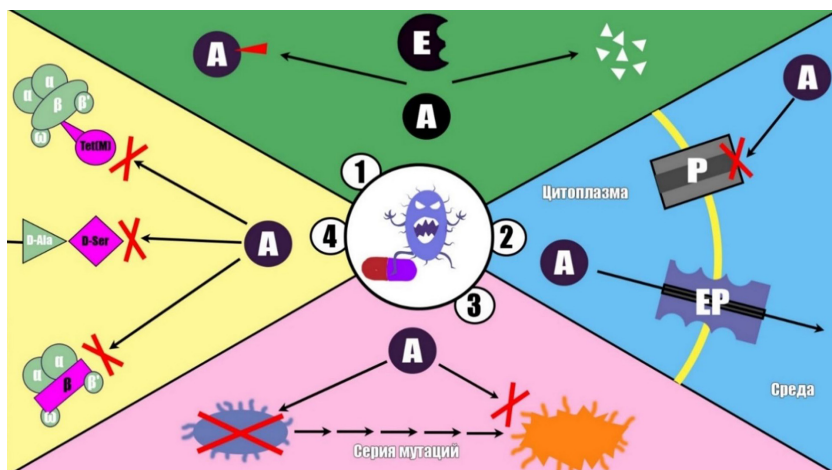


Рис. 2. Механизмы устойчивости. 1 - модификация молекулы антибиотика, А – антибиотик, Е - фермент; 2 - Предотвращение попадания соединения к мишени, Р – порин, ЕР – эффлюксный насос; 3 - Устойчивость из-за глобальных адаптивных процессов; 4 - изменения и/или обход целевых сайтов.

Скорость возникновения устойчивости

Антибиотики были в первый раз использованы для лечения серьезных инфекций в 1940-х годах, первым широко применяемым антибиотиком был пенициллин, β -лактамный антибиотик. Хотя ещё в 1940 году, до введения пенициллина в медицинскую практику были обнаружены ферменты β -лактамазы. Пенициллин успешно справлялся с бактериальными инфекциями у военнослужащих времен Второй мировой войны. Но к нему со временем сформировалась устойчивость. Появилась необходимость постоянно разрабатывать новые антибиотики. К сожалению, почти ко всем из них появилась устойчивость [17]. Видно, что во последние 20 лет устойчивость к новым препаратам развивается в течение примерно 1 года, в то время как в XX веке антибиотик мог оставаться эффективным около 10 лет.

Скорость развития устойчивости *in vitro* в модели *E. coli* крайне быстра. При обработке тремя антибиотиками: хлорамфениколом, доксициклином и триметопримом, полулетальная концентрация увеличилась в ~870 (за 25 дней), ~10 (за 25 дней) и ~1680 (за 20 дней) раз соответственно [122].

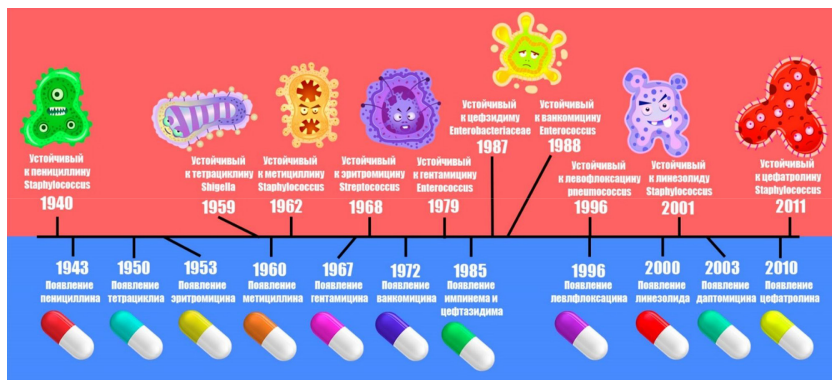


Рис. 3. Год появления антибиотика и устойчивого к нему микроорганизма

Распространение устойчивости

В сельском хозяйстве

Сегодня антибиотики должны применяться исключительно в терапевтических дозах и только для лечения инфекций домашнего скота, однако ранее их также применяли профилактически, для предотвращения заболеваний. И что более важно, субтерапевтические дозы давались скоту в течение длительных периодов времени качестве кормовых добавок для стимуляции роста [14]. Кормление домашнего скота антибиотиками в течение длительного срока создает селективный отбор в пользу устойчивых микроорганизмов. Устойчивые бактерии могут заражать работников мясной промышленности. Изоляты *S. aureus*, найденные у сотрудников свиноводни, были устойчивы к широкому спектру антибиотиков [93]. Загрязнение продуктов животного происхождения устойчивыми к противомикробным препаратам бактериями распространяется по всей цепочке поставок продуктов [71; 92]. Даже если для уничтожения бактерий применяются какие-либо методы обработки продуктов, мертвые клетки могут оставаться неповрежденными или подвергаться лизису, высвобождая гены устойчивости к антибиотикам (ГУА) [127]. Последующее распространение устойчивых бактерий и/или ГУА может происходить на кухне во время приготовления или при употреблении пищи [31].

Распространению устойчивости также способствует использование антибиотиков для защиты растений от инфекций [72]. Применение антибиотиков в растениеводстве может привести к возникновению бактерий, устойчивых антибиотикам, которые будут распространяться через расти-

тельные продукты. Кроме того, комбинированное использование антибиотиков и биопестицидов, состоящих из видов бактерий, отобранных на основе их способности производить антибиотики и выживать в присутствии антибиотиков, а также колонизировать растения, представляет еще одну серьезную угрозу [28; 35; 66].

Аквакультура является самым быстрорастущим сектором производства продуктов питания, составляющим 47% мирового производства рыбы (80 миллионов тонн), стоимость сектора на 2018 год оценивается в 231,6 миллиарда долларов США [121]. Рост этого сектора экономики выгоден для производства продуктов питания для растущего населения мира, однако вызывает тревогу факт, что антибиотики часто используются для профилактики и без государственного регулирования в странах, являющихся крупнейшими производителями рыбы [92]. Одним из методов “профилактики” является применение антибиотиков с кормом в открытых бассейнах для выращивания рыбы, что позволяет антибиотикам попадать в окружающую среду и отложения, особенно при отсутствии систем очистки [26]. Отходы аквакультуры также используются в качестве удобрения для сельского хозяйства на суше, что представляет еще одну угрозу распространения устойчивых бактерий и/или их генов [129]. Рыбы и моллюски могут быть переносчиками бактерий, устойчивых к клинически важным классам антибиотиков, включая тетрациклины, β -лактамы, аминогликозиды и хинолоны, что приводит к распространению ГУА по всей цепи поставок [49; 56; 109; 112].

В воде

Неметаболизированные антибиотики в сточных водах попадают на очистные сооружения, где удаление антибиотиков может быть неполным, что в итоге приводит к попаданию антибиотиков в природные водоемы [116]. Концентрация антибиотиков на поверхности воды может составлять доли микрограмма на литр [44; 73]. В результате бактерии, находящиеся в этих водоемах, вынуждены приобретать устойчивость к антибиотикам, чтобы выжить. Следовательно, существует возможность появления и распространения ГУА через городские и естественные водные системы [45]. Вклад сточных вод в распространении ГУА довольно значительный [99]. Поскольку большая часть очистных сооружений не предназначены для полного удаления загрязняющих веществ антибиотики попадают в естественные водоемы, а также из очистных сооружений используются в качестве удобрений [48]. ГУА можно также найти как в прудах для содержания скота [133], так и в пробах воды, собранных по всему Тихо-

му океану [53]. Исследования в Антарктике выявили важные сведения о распространении ГУА в водной среде с минимальным воздействием человека [69; 103].

В почве

Антибиотики, применяемые в сельском хозяйстве и антибиотики, содержащиеся в сточных водах, используемых для орошения, могут накапливаться в почве [32; 81; 82], по этой причине у почвенных бактерий обнаруживают ГУА [47]. Обнаружение почвенных бактерий с МЛУ позволяет предположить, что почва может быть резервуаром для передачи ГУА, что способствует увеличению уровня патогенных бактерий [30], так как ГУА могут передаваться между непатогенными почвенными бактериями и патогенными бактериями такими как *Acinetobacter baylyi* и *E. coli* [47; 80].

В медицинских учреждениях

Больницы являются идеальным местом для появления бактерий с антибиотикорезистентностью из-за относительно высокой плотности пациентов с бактериальными инфекциями и широкого использования противомикробных средств. Неудивительно, что часто обнаруживается присутствие устойчивых штаммов бактерий в больницах и их системах водоснабжения [38; 63; 130]. Обилие ГУА в больницах значительно повышает риск распространения устойчивых форм бактерий. Описан конъюгативный перенос плазмиды устойчивости к мупироцину между *Staphylococcus epidermidis* и MRSA [64]. В другом исследовании удалось показать вероятный перенос плазмиды между *E. coli* и *K. pneumoniae* у пациента, и та же самая плазида, вероятно, была передана ещё одному пациенту [42]. По этой причине в больницах обычной практикой является постоянное проведение исследований устойчивости к антибиотикам путем выделения и анализа отдельных клинических изолятов.

Посредством животных

Животные также могут способствовать распространению ГУА среди бактерий, присутствующих в их микробиомах. Эта возможность была экспериментально продемонстрирована на тараканах, которые тесно связаны с человеком. Они обитают всюду, где есть люди, включая дома, фермы и больницы [11]. Детальный анализ микробиома *Blattella germanica* показали наличие большого количества МГЭ и ГУА [36]. Также было описано, что тараканы, отловленные в медицинских учреждениях, имеют в своем кишечнике множество патогенных бактерий, циркулирующих в данных учреждениях [88]. Другие животные, сосуществующие с людьми, такие как крысы или мухи также могут способствовать горизонтальному пере-

носу ГУА. Анализ микробиома *Rattus norvegicus*, пойманной в больнице, показал наличие большого количества генов устойчивости к ванкомицину, связанных с транспозоном Tn1549, по сравнению с другими средами [52]. Более того, существуют исследования, показывающие, что ГУА могут эффективно передаваться внутри микробиома крыс и мух, живущих рядом с человеком [8; 67]. Все эти результаты подтверждают, что животные могут участвовать в распространении ГУА через ГПП среди различных бактерий, которые впоследствии могут распространяться среди других хозяев.

Мигрирующие животные такие как чайки могут также способствовать распространению ГУА [132]. Различные исследования показали, что микробиомы диких птиц часто содержат патогенные микроорганизмы [98; 117]. Даже в образцах, полученных при исследовании арктических птиц, то есть из мест с низким загрязнением антибиотиками и малым количеством людей, были обнаружены ГУА [113]. Недавний анализ, основанный на сочетании биологических, фенотипических, генотипических подходов и спутниковой телеметрии для отслеживания перемещений чаек, также показал, что эти птицы могут переносить ГУА из антропогенных источников между континентами [6]. Среди водных животных на большие расстояния перемещаются морские черепахи. Они могут выступать в качестве переносчиков для распространения ГУА в водных экосистемах. ГУА были обнаружены в черепахах *Caretta caretta* из Средиземного моря [10; 124].

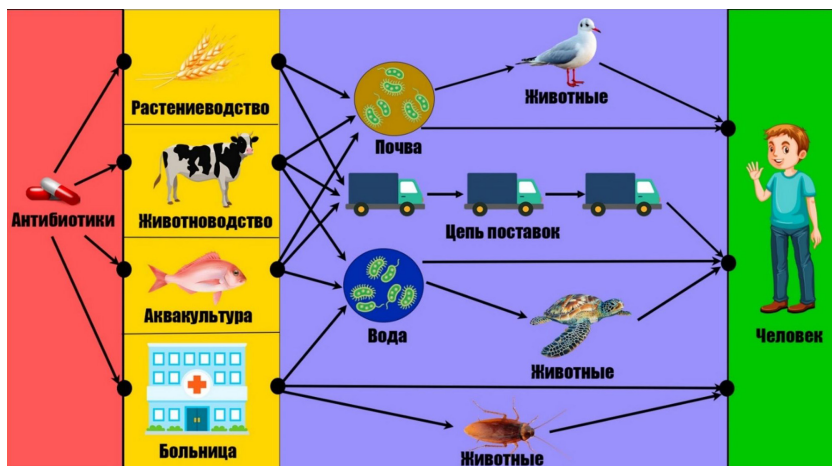


Рис. 4. Общая схема появления и распространения генов устойчивости

Последствия устойчивости для микроорганизмов

Приобретение устойчивости к противомикробным препаратам требует от микроорганизмов дополнительных метаболических затрат, обоснование этой гипотезы исходит из анализа механизмов устойчивости [16; 21]. В зависимости от пути приобретения устойчивости посредством мутаций или ГПГ влияние на физиологию бактерий отличается. В случае ГПГ устойчивый штамм должен получать дополнительную нагрузку, так как для репликации, транскрипции и трансляции приобретенного МГЭ требуются ресурсы [19]. В случае устойчивости, вызванной мутациями, нагрузка возникает из-за физиологической значимости генов, в которых эти мутации происходят [84]. Различные исследования подтвердили, что приобретение устойчивости к противомикробным препаратам связано с повышенной метаболической нагрузкой [33; 51; 79; 89; 110; 115; 118]. Таким образом, если устойчивость требует от организмов дополнительных затрат, связанных с её приобретением, то в среде, без противомикробных препаратов, наличие устойчивости создает дополнительную метаболическую нагрузку для организма, следовательно, микроорганизмы, обладающие генами устойчивости, будут вытеснены чувствительными микроорганизмами, у которых дополнительная нагрузка отсутствует. Теоретически стратегии циклического применения антибиотиков могут помочь решить проблему устойчивости [13]. Однако циклические стратегии оказываются не столь эффективными, как можно было бы ожидать [70]. Кроме того, устойчивые к антибиотикам организмы можно найти почти в любой экосистеме, несмотря на то что устойчивость к антибиотикам может приводить к дополнительной метаболической нагрузке, эти затраты не так существенно влияют на физиологию бактерий [20; 85]. В действительности при возникновении устойчивости шансы на ее исчезновение довольно малы [12; 15; 119]. Существуют различные механизмы, которые снижают затраты, связанные с устойчивостью, и позволяют сохранить ГУА [16; 76; 77]. Однако также бывают случаи, когда наличие устойчивости создает дополнительную уязвимость, связанную с побочной чувствительностью. Например, у *E. coli* устойчивость к гентамицину повышает чувствительность к цефуроксиму, а устойчивость к цефуроксиму повышает чувствительность к гентамицину, что открывает возможность для последовательного использования этих антибиотиков [65].

Компенсации, связанные с мутациями

Некоторые мутации, дающие устойчивость к антибиотикам, не требуют дополнительных метаболических затрат. Например, замена K42R в 30S

рибосомном белке S12 в *S. Typhimurium*, *Escherichia coli* и *Mycobacterium tuberculosis*, обеспечивает устойчивость к стрептомицину без заметных затрат [13].

В некоторых случаях обнаруживается, что мутации, связанные с приобретением устойчивости, даже улучшают приспособленность бактерий [40]. Например, устойчивость к карбапенемам благодаря мутации в гене *oprD* в *P. aeruginosa*, по-видимому, делает бактерии более эффективными в колонизации слизистых оболочек и диссеминации в селезенку [114].

Дополнительные мутации могут нивелировать затраты, связанные с устойчивостью. Для этого существует несколько способов: замена мутантного белка, которые больше не способен выполнять свою функцию; уменьшение потребности в той функции, которую выполнял мутантный белок; восстановление активности белка [13]. Например, *S. typhimurium* с мутацией в гене *grsL*, кодирующем один из рибосомальных белков, компенсируется мутациями в *grsD/E*, что позволяет сохранить скорость и эффективность трансляции [22; 23].

Одним из важных аспектов компенсаторных мутаций является то, что компенсация может быть вызвана за счет другой мутации, приводящей к устойчивости. Примером такой компенсации является мутация, обеспечивающая устойчивость к рифампицину. Данная мутация компенсирует затраты на мутацию в гене *grsL* K88E, которая придает устойчивость к стрептомицину. Причем нет необходимости обрабатывать популяцию рифампицином. Это означает, что следует избегать применения рифампицина для лечения у пациентов, инфицированных бактериями, которые устойчивыми стрептомицину благодаря мутации в гене *grsL* K88E [123].

Компенсации, связанные приобретением МГЭ

Одним из способов компенсации приобретения устойчивости по посредством МГЭ является интеграция в плазмиду, несущую ГУА, генов, улучшающих приспособленность, что позволяет сохранить данную плазмиду в популяции бактерий. Например, плазида p9123, несущая гены устойчивости *sul2*, *strA* и *strB*, помимо придания устойчивости к сульфониламидам и стрептомицину, также улучшает приспособленность *E. coli* K12 JM109 по сравнению с исходным штаммом [41]. Такое явление может объяснять сохранение этой плазмиды среди популяции *E. coli* и, как следствие, сохранение устойчивости к сульфониламидам, даже при отсутствии антибиотиков.

Затраты на приобретение зависят от конкретных комбинаций плазмиды и хозяина. Например, затраты на приобретение плазмид pG12-KPC-2

и pG06-VIM-1 в *E. coli* и *Enterobacteriaceae* низкие в случае приобретения этих плазмид комменсальными штаммами человека и животных, что может способствовать их быстрому распространению [34].

Также гены устойчивости часто группируются в одном МГЭ, что позволяет снизить затраты. Примером могут служить плазмиды, несущие гены β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), которые зачастую содержат как гены устойчивости к β -лактамам, так и гены устойчивости к фторхинолонам, аминогликозидам или тетрациклинам [91; 120; 125].

Для компенсации затрат на приспособленность, связанных с приобретением МГЭ, также могут появляться хромосомные мутации. Например, в случае у плазмиды pBR322, содержащей ген устойчивости к тетрациклину, компенсацию затрат на приспособленность обеспечивает хромосомная мутация в системе Trk, функция которой заключается в транспорте ионов K^+ [57].-

Другие механизмы поддержания устойчивости

Помимо вторичных мутаций, компенсация также может быть достигнута за счет амплификации генов. Одним из примеров является *S. enterica* с устойчивостью к актиноину. Актинин является ингибитором пептид деформилазы, и устойчивость достигается за счет мутаций в любом из двух генов, кодирующих ферменты, необходимые для формилирования метионильной инициаторной тРНК: folD и fnt [95]. Компенсация же достигается за счет амплификации (от 5 до 40 копий) metZ и metW генов (которые кодируют метионил-тРНК). Как следствие, метионил-тРНК вырабатывается в избытке, что позволяет бактериям осуществлять синтез белка с использованием неформилированной метионил-тРНК [111]. В результате эта амплификация восстанавливает активность устойчивых мутантов до уровней, сходных с таковыми у восприимчивых штаммов дикого типа.

Изменение метаболизма устойчивых штаммов также может снизить затраты, даже без необходимости вторичных мутаций. Этот вид метаболической компенсации описан для *P. aeruginosa*, которые экспрессируют эффлюксный насос MexEF-OprN. Устойчивый штамм демонстрирует множество изменений в своей физиологии, но не проявляет дефектов роста при выращивании в богатой питательными веществами среде и в аэробных условиях [97]. Важно подчеркнуть, что мутанты с экспрессией MexEF-OprN не имеют определяемых затрат на приспособленность в аэробных условиях, их приспособленность сильно ухудшается, когда бактерии выращивают в анаэробных условиях [96], что еще раз подтверждает, что затраты на приспособление зависят от среды обитания.

Последним механизмом, используемым для сохранения генов устойчивости, является наличие в плазмиде генов ТА-системы [54; 55]. Такие системы состоят из токсина, подавляющего рост бактерий, и антитоксина, который препятствует его действию, но менее стабилен, чем токсин. При наличии плазмиды с ТА-системой, и токсин, и антитоксин продуцируются, что поддерживает равновесие токсина-антитоксина. Однако, если плазмида во время клеточного деления попадает лишь в одну клетку, то клетка без плазмиды все еще содержит свободный токсин, но не продуцирует антитоксин и, следовательно, погибает. Таким образом, наличие ТА-системы обеспечивают сохранение плазмиды в популяции, уничтожая клетки, которые потеряли плазмиду во время деления [24; 108].

Способы предотвращения появления и распространения устойчивости к антибиотикам

Согласно “Глобальному плану действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам” изданному ВОЗ в 2015 году предлагаются конкретные стратегические задачи, включающие:

1. Повышение уровня знаний об устойчивости к противомикробным препаратам у населения: проведение образовательных и информационных кампаний для увеличения осведомленности о проблеме лекарственной устойчивости и ее последствиях для здоровья человека. Также обучение медицинского персонала и пациентов корректному использованию антибиотиков.
2. Улучшение мониторинга и сбора данных: создание и расширение систем мониторинга устойчивости к противомикробным препаратам, а также создание базы данных для сбора и анализа информации.
3. Развитие альтернативных методов лечения: разработка новых противомикробных препаратов и вакцин, а также поощрение исследований в области нетрадиционных подходов к лечению инфекций.
4. Улучшение в области правильного использования антибиотиков: контроль над применением и распространением антибиотиков для наиболее рационального их использования.
5. Повышение финансирования и сотрудничества: поддержка финансирования исследований и разработок новых противомикробных препаратов, а также сотрудничество между странами и регионами для обмена информацией и опытом.

Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам призывает страны-члены разрабатывать и внедрять

свои национальные стратегии и планы действий, а также активно участвовать в международных усилиях для совместного решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам. Этот план ориентирован на долгосрочное сотрудничество и координацию с целью обеспечения эффективного лечения инфекций в будущем [2].

Заключение

Устойчивость к противомикробным препаратам – это сложное, комплексное явление, что в совокупности с крайне высокой скоростью появления и распространения делают его реальной угрозой мирового масштаба. Для решения этой проблемы необходима кооперация общества на всех уровнях, а также поиск альтернативных методов борьбы с бактериальными инфекциями, которые заменят стратегию разработки новых препаратов взамен неэффективных. Необходимо привлечь внимание государства, бизнеса и научного сообщества к решению данной проблемы, так как с течением времени она будет только усугубляться, поэтому действовать нужно уже сейчас.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Работа не имела спонсорской поддержки, авторы не получали гонорар за исследование.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы развития Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина в соответствии с программой стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. (2014). *Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам* (World Health Organization. (2014). *WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance*). Получено из <https://iris.who.int/handle/10665/91617?locale-attribute=ru&>
2. Всемирная организация здравоохранения. (2015). *Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам* (World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*). Получено из <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789241509763>

3. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций (НАСКИ). *Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи* (National Association of Infection Control Specialists (NASCI). *SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in hospital care*). Получено из <https://nasci.ru/?id=4236>
4. Правительство Российской Федерации. (2017). Распоряжение № 2045-р от 3 октября 2017 г. *Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности* (Government of the Russian Federation. (2017). *Order No. 2045-r dated October 3, 2017. On approval of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance*).
5. *Химическая энциклопедия* (Том 4). (1995). Под ред. Н. С. Зефирова. Москва: Большая Российская энциклопедия. 639 с. (*Chemical Encyclopedia* (Vol. 4). (1995). Ed. by N. S. Zefirov. Moscow: Great Russian Encyclopedia. 639 p.)
6. Ahlstrom, C. A., van Toor, M. L., Woksepp, H., Chandler, J. C., Reed, J. A., Reeves, A. B., Waldenström, J., Franklin, A. B., Douglas, D. C., Bonnedahl, J., & Ramey, A. M. (2021). Evidence for continental-scale dispersal of antimicrobial resistant bacteria by landfill-foraging gulls. *The Science of the Total Environment*, 764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144551> EDN: <https://elibrary.ru/rsowgv>
7. Ahmad, M., & Khan, A. U. (2019). Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 19, 313-316. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.024>
8. Akhtar, M., Hirt, H., & Zurek, L. (2009). Horizontal transfer of the tetracycline resistance gene tetM mediated by pCF10 among *Enterococcus faecalis* in the house fly (*Musca domestica* L.) alimentary canal. *Microbial Ecology*, 58(3), 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00248-009-9533-9>. EDN: <https://elibrary.ru/qynlsu>
9. Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*, 53(10), 1565-1574. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
10. Alduina, R., Gambino, D., Presentato, A., Gentile, A., Sucato, A., Savoca, D., Filippello, S., Visconti, G., Caracappa, G., Vicari, D., & Arculeo, M. (2020). Is Caretta Caretta a Carrier of Antibiotic Resistance in the Mediterranean Sea? *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 9(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030116>. EDN: <https://elibrary.ru/ldlkjc>
11. Anacarso, I., Iseppi, R., Sabia, C., Messi, P., Condò, C., Bondi, M., & de Niederhäusern, S. (2016). Conjugation-Mediated Transfer of Antibiotic-Resistance Plasmids Between Enterobacteriaceae in the Digestive Tract of *Blaberus*

- craniifer (Blattodea: Blaberidae). *Journal of Medical Entomology*, 53(3), 591-597. <https://doi.org/10.1093/jme/tjw005>
12. Andersson, D. I. (2003). Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 6(5), 452-456. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.09.001>
13. Andersson, D. I., & Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews. Microbiology*, 8(4), 260-271. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2319>
14. Andersson, D. I., & Hughes, D. (2014). Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews. Microbiology*, 12(7), 465-478. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>
15. Andersson, D. I., & Hughes, D. (2011). Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiology Reviews*, 35(5), 901-911. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x>
16. Andersson, D. I., & Levin, B. R. (1999). The biological cost of antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 2(5), 489-493. [https://doi.org/10.1016/s1369-5274\(99\)00005-3](https://doi.org/10.1016/s1369-5274(99)00005-3)
17. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. *Centers for Disease Control and Prevention*. URL: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (дата обращения: 17.03.24).
18. Antimicrobial resistance. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 17.03.24).
19. Baquero, F., Alvarez-Ortega, C., & Martinez, J. L. (2009). Ecology and evolution of antibiotic resistance. *Environmental microbiology reports*, 1(6), 469-476. <https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2009.00053.x>
20. Berendonk, T. U., Manaia, C. M., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Bürgmann, H., Sørum, H., Norström, M., Pons, M. N., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisand, V., Baquero, F., & Martinez, J. L. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5), 310-317. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3439>
21. Björkman, J., & Andersson, D. I. (2000). The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 3(4), 237-245. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0147>
22. Björkman, J., Hughes, D., & Andersson, D. I. (1998). Virulence of antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(7), 3949-3953. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3949>

23. Björkman, J., Samuelsson, P., Andersson, D. I., & Hughes, D. (1999). Novel ribosomal mutations affecting translational accuracy, antibiotic resistance and virulence of *Salmonella typhimurium*. *Molecular microbiology*, 31(1), 53-58. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01142.x>
24. Boss, L., Labudda, Ł., Węgrzyn, G., Hayes, F., & Kędzierska, B. (2013). The axe-txe complex of *Enterococcus faecium* presents a multilayered mode of toxin-antitoxin gene expression regulation. *PloS one*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073569>
25. Bush, K. (2013). Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277, 84-90. <https://doi.org/10.1111/nyas.12023>
26. Cabello, F. C., Godfrey, H. P., Buschmann, A. H., & Dölz, H. J. (2016). Aquaculture as yet another environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(7). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00100-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00100-6)
27. Campbell, E. A., Korzheva, N., Mustaev, A., Murakami, K., Nair, S., Goldfarb, A., & Darst, S. A. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*, 104(6), 901-912. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00286-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00286-0). EDN: <https://elibrary.ru/lzjgvr>
28. Chen, X. H., Koumoutsis, A., Scholz, R., & Borriss, R. (2009). More than anticipated - production of antibiotics and other secondary metabolites by *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 16(1-2), 14-24. <https://doi.org/10.1159/000142891>
29. Connell, S. R., Tracz, D. M., Nierhaus, K. H., & Taylor, D. E. (2003). Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(12), 3675-3681. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.12.3675-3681.2003>. EDN: <https://elibrary.ru/lvmgoz>
30. Dantas, G., Sommer, M. O., Oluwasegun, R. D., & Church, G. M. (2008). Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*, 320(5872), 100-103. <https://doi.org/10.1126/science.1155157>
31. Davis, G. S., & Price, L. B. (2016). Recent Research Examining Links Among *Klebsiella pneumoniae* from Food, Food Animals, and Human Extraintestinal Infections. *Current Environmental Health Reports*, 3(2), 128-135. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0089-9>. EDN: <https://elibrary.ru/lhyozr>
32. D'Costa, V. M., McGrann, K. M., Hughes, D. W., & Wright, G. D. (2006). Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 311(5759), 374-377. <https://doi.org/10.1126/science.1120800>
33. Deris, J. B., Kim, M., Zhang, Z., Okano, H., Hermesen, R., Groisman, A., & Hwa, T. (2013). The innate growth bistability and fitness landscapes of

- antibiotic-resistant bacteria. *Science*, 342(6162). <https://doi.org/10.1126/science.1237435>
34. Di Luca, M. C., Sørum, V., Starikova, I., Kloos, J., Hülter, N., Naseer, U., Johnsen, P. J. (2017). Low biological cost of carbapenemase-encoding plasmids following transfer from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(1), 85-89. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw350>
35. Dimopoulou, A., Theologidis, I., Liebmann, B., Kalantidis, K., Vassilakos, N., & Skandalis, N. (2019). *Bacillus amyloliquefaciens* MBI600 differentially induces tomato defense signaling pathways depending on plant part and dose of application. *Scientific reports*, 9(1), 19120. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55645-2>. EDN: <https://elibrary.ru/kleyug>
36. Domínguez-Santos, R., Pérez-Cobas, A. E., Cuti, P., Pérez-Brocal, V., García-Ferris, C., Moya, A., Latorre, A., & Gil, R. (2021). Interkingdom Gut Microbiome and Resistome of the Cockroach *Blattella germanica*. *mSystems*, 6(3). <https://doi.org/10.1128/mSystems.01213-20>. EDN: <https://elibrary.ru/hgwtvu>
37. Dönhöfer, A., Franckenberg, S., Wickles, S., Berninghausen, O., Beckmann, R., & Wilson, D. N. (2012). Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(42), 16900-16905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208037109>
38. D'Souza, A. W., Potter, R. F., Wallace, M., Shupe, A., Patel, S., Sun, X., Gul, D., Kwon, J. H., Andleeb, S., Burnham, C. D., & Dantas, G. (2019). Spatiotemporal dynamics of multidrug resistant bacteria on intensive care unit surfaces. *Nature communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12563-1>. EDN: <https://elibrary.ru/wiuwrb>
39. Du, D., Wang, Z., James, N. R., Voss, J. E., Klimont, E., Ohene-Agyei, T., Venter, H., Chiu, W., & Luisi, B. F. (2014). Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature*, 509(7501), 512-515. <https://doi.org/10.1038/nature13205>
40. Durão, P., Trindade, S., Sousa, A., & Gordo, I. (2015). Multiple Resistance at No Cost: Rifampicin and Streptomycin a Dangerous Liaison in the Spread of Antibiotic Resistance. *Molecular biology and evolution*, 32(10), 2675-2680. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv143>
41. Enne, V. I., Bennett, P. M., Livermore, D. M., & Hall, L. M. (2004). Enhancement of host fitness by the sul2-coding plasmid p9123 in the absence of selective pressure. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53(6), 958-963. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh217>. EDN: <https://elibrary.ru/iqoguz>
42. Evans, D. R., Griffith, M. P., Sundermann, A. J., Shutt, K. A., Saul, M. I., Mustapha, M. M., Marsh, J. W., Cooper, V. S., Harrison, L. H., & Van Tyne, D. (2020). Systematic detection of horizontal gene transfer across genera among

- multidrug-resistant bacteria in a single hospital. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.53886>. EDN: <https://elibrary.ru/sjulsh>
43. Fajardo, A., Linares, J. F., & Martínez, J. L. (2009). Towards an ecological approach to antibiotics and antibiotic resistance genes. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15, 14-16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02688.x>
44. Faleye, A. C., Adegoke, A. A., Ramluckan, K., Fick, J., Bux, F., & Stenström, T. A. (2019). Concentration and reduction of antibiotic residues in selected wastewater treatment plants and receiving waterbodies in Durban, South Africa. *The Science of the total environment*, 678, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.410>
45. Felis, E., Kalka, J., Sochacki, A., Kowalska, K., Bajkacz, S., Harnisz, M., & Korzeniewska, E. (2020). Antimicrobial pharmaceuticals in the aquatic environment - occurrence and environmental implications. *European journal of pharmacology*, 866. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172813>. EDN: <https://elibrary.ru/hfhpaq>
46. Floss, H. G., & Yu, T. W. (2005). Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemical reviews*, 105(2), 621-632. <https://doi.org/10.1021/cr030112j>. EDN: <https://elibrary.ru/lzjigz>
47. Forsberg, K. J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E. M., Sommer, M. O., & Dantas, G. (2012). The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6098), 1107-1111. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>
48. Franklin, A. M., Williams, C. F., & Watson, J. E. (2018). Assessment of Soil to Mitigate Antibiotics in the Environment Due to Release of Wastewater Treatment Plant Effluent. *Journal of environmental quality*, 47(6), 1347-1355. <https://doi.org/10.2134/jeq2018.02.0076>
49. Furushita, M., Shiba, T., Maeda, T., Yahata, M., Kaneoka, A., Takahashi, Y., Torii, K., Hasegawa, T., & Ohta, M. (2003). Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates. *Applied and environmental microbiology*, 69(9), 5336-5342. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.9.5336-5342.2003>. EDN: <https://elibrary.ru/xoolzh>
50. Gardete, S., & Tomasz, A. (2014). Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of clinical investigation*, 124(7), 2836-2840. <https://doi.org/10.1172/JCI68834>
51. Hall, A. R., Iles, J. C., & MacLean, R. C. (2011). The fitness cost of rifampicin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* depends on demand for RNA polymerase.

- Genetics*, 187(3), 817-822. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.124628>. EDN: <https://elibrary.ru/okrbcd>
52. Hansen, T. A., Joshi, T., Larsen, A. R., Andersen, P. S., Harms, K., Mollerup, S., Willerslev, E., Fuursted, K., Nielsen, L. P., & Hansen, A. J. (2016). Vancomycin gene selection in the microbiome of urban *Rattus norvegicus* from hospital environment. *Evolution, medicine, and public health*, 2016(1), 219-226. <https://doi.org/10.1093/emph/eow021>
53. Hatosy, S. M., & Martiny, A. C. (2015). The ocean as a global reservoir of antibiotic resistance genes. *Applied and environmental microbiology*, 81(21), 7593-7599. <https://doi.org/10.1128/AEM.00736-15>
54. Hayes, F. (2003). Toxins-antitoxins: plasmid maintenance, programmed cell death, and cell cycle arrest. *Science (New York, N.Y.)*, 301(5639), 1496-1499. <https://doi.org/10.1126/science.1088157>. EDN: <https://elibrary.ru/mbiiyb>
55. Hayes, F., & Van Melderden, L. (2011). Toxins-antitoxins: diversity, evolution and function. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 46(5), 386-408. <https://doi.org/10.3109/10409238.2011.600437>. EDN: <https://elibrary.ru/phtfml>
56. He, Y., Jin, L., Sun, F., Hu, Q., & Chen, L. (2016). Antibiotic and heavy-metal resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from fresh shrimps in Shanghai fish markets, China. *Environmental science and pollution research international*, 23(15), 15033-15040. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6614-4>. EDN: <https://elibrary.ru/nxrurq>
57. Hellweger, F. L. (2013). *Escherichia coli* adapts to tetracycline resistance plasmid (pBR322) by mutating endogenous potassium transport: in silico hypothesis testing. *FEMS microbiology ecology*, 83(3), 622-631. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12019>
58. Hobbs, E. C., Yin, X., Paul, B. J., Astarita, J. L., & Storz, G. (2012). Conserved small protein associates with the multidrug efflux pump AcrB and differentially affects antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(41), 16696-16701. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210093109>
59. Hooper, D. C. (2002). Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *The Lancet. Infectious diseases*, 2(9), 530-538. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00369-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00369-9)
60. Howden, B. P., Davies, J. K., Johnson, P. D., Stinear, T. P., & Grayson, M. L. (2010). Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clinical*

- microbiology reviews*, 23(1), 99-139. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-09>. EDN: <https://elibrary.ru/lsgbte>
61. Howden, B. P., McEvoy, C. R., Allen, D. L., Chua, K., Gao, W., Harrison, P. F., Bell, J., Coombs, G., Bennett-Wood, V., Porter, J. L., Robins-Browne, R., Davies, J. K., Seemann, T., & Stinear, T. P. (2011). Evolution of multidrug resistance during *Staphylococcus aureus* infection involves mutation of the essential two component regulator WalKR. *PLoS pathogens*, 7(11), e1002359. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002359>
 62. Howden, B. P., Stinear, T. P., Allen, D. L., Johnson, P. D., Ward, P. B., & Davies, J. K. (2008). Genomic analysis reveals a point mutation in the two-component sensor gene *graS* that leads to intermediate vancomycin resistance in clinical *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(10), 3755-3762. <https://doi.org/10.1128/AAC.01613-07>. EDN: <https://elibrary.ru/mmfyfv>
 63. Hu, H., Johani, K., Gosbell, I. B., Jacombs, A. S., Almatroudi, A., Whiteley, G. S., Deva, A. K., Jensen, S., & Vickery, K. (2015). Intensive care unit environmental surfaces are contaminated by multidrug-resistant bacteria in biofilms: combined results of conventional culture, pyrosequencing, scanning electron microscopy, and confocal laser microscopy. *The Journal of hospital infection*, 91(1), 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.05.016>
 64. Hurdle, J. G., O'Neill, A. J., Mody, L., Chopra, I., & Bradley, S. F. (2005). In vivo transfer of high-level mupirocin resistance from *Staphylococcus epidermidis* to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with failure of mupirocin prophylaxis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(6), 1166-1168. <https://doi.org/10.1093/jac/dki387>. EDN: <https://elibrary.ru/iqqvkn>
 65. Imamovic, L., & Sommer, M. O. (2013). Use of collateral sensitivity networks to design drug cycling protocols that avoid resistance development. *Science translational medicine*, 5(204), 204ra132. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006609>
 66. Investigation Summary: Factors Potentially Contributing to the Contamination of Romaine Lettuce Implicated in the Fall 2018 Multi-State Outbreak of *E. coli* O157:H7. *US Food and Drug Administration*. URL: <https://www.fda.gov/food/outbreaks-foodborne-illness/investigation-summary-factors-potentially-contributing-contamination-romaine-lettuce-implicated-fall> (дата обращения: 17.03.24).
 67. Jacobsen, L., Wilcks, A., Hammer, K., Huys, G., Gevers, D., & Andersen, S. R. (2007). Horizontal transfer of *tet*(M) and *erm*(B) resistance plasmids from food strains of *Lactobacillus plantarum* to *Enterococcus faecalis* JH2-2 in the gastrointestinal tract of gnotobiotic rats. *FEMS Microbiology Ecology*, 59(1), 158-166. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2006.00212.x>

68. Jana, S., & Deb, J. K. (2006). Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 70(2), 140-150. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-0279-0>. EDN: <https://elibrary.ru/ppjmly>
69. Jara, D., Bello-Toledo, H., Domínguez, M., Cigarroa, C., Fernández, P., Vergara, L., Quezada-Aguiluz, M., Opazo-Capurro, A., Lima, C. A., & González-Rocha, G. (2020). Antibiotic resistance in bacterial isolates from freshwater samples in Fildes Peninsula, King George Island, Antarctica. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60035-0>. EDN: <https://elibrary.ru/urdkvm>
70. John, J. F., Jr, & Rice, L. B. (2000). The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. <https://doi.org/10.1086/503170>
71. Johnson, J. R., Kuskowski, M. A., Smith, K., O'Bryan, T. T., & Tatini, S. (2005). Antimicrobial-resistant and extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in retail foods. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(7), 1040-1049. <https://doi.org/10.1086/428451>
72. Kaur, S. (2000). Molecular approaches towards development of novel *Bacillus thuringiensis* biopesticides. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 16, 781-793. <https://doi.org/10.1023/A>. EDN: <https://elibrary.ru/ltdqnh>
73. Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 36(6), 1202-1211. <https://doi.org/10.1021/es011055j>
74. Kuroda, M., Kuroda, H., Oshima, T., Takeuchi, F., Mori, H., & Hiramatsu, K. (2003). Two-component system VraSR positively modulates the regulation of cell-wall biosynthesis pathway in *Staphylococcus aureus*. *Molecular microbiology*, 49(3), 807-821. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03599.x>. EDN: <https://elibrary.ru/etphvv>
75. Leclercq, R. (2002). Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(4), 482-492. <https://doi.org/10.1086/324626>
76. Levin, B. R., Lipsitch, M., Perrot, V., Schrag, S., Antia, R., Simonsen, L., Walker, N. M., & Stewart, F. M. (1997). The population genetics of antibiotic resistance. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24. https://doi.org/10.1093/clinids/24.supplement_1.s9
77. Levin, B. R., Perrot, V., & Walker, N. (2000). Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics*, 154(3), 985-997. <https://doi.org/10.1093/genetics/154.3.985>

78. Li, W., Atkinson, G. C., Thakor, N. S., Allas, U., Lu, C. C., Chan, K. Y., Tenson, T., Schulten, K., Wilson, K. S., Hauryliuk, V., & Frank, J. (2013). Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nature communications*, 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms2470>. EDN: <https://elibrary.ru/rqjnef>
79. Luangtongkum, T., Shen, Z., Seng, V. W., Sahin, O., Jeon, B., Liu, P., & Zhang, Q. (2012). Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(3), 1300-1308. <https://doi.org/10.1128/AAC.05516-11>
80. Maeusli, M., Lee, B., Miller, S., Reyna, Z., Lu, P., Yan, J., Ulhaq, A., Skandalis, N., Spellberg, B., & Luna, B. (2020). Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance from *Acinetobacter baylyi* to *Escherichia coli* on Lettuce and Subsequent Antibiotic Resistance Transmission to the Gut Microbiome. *mSphere*, 5(3). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00329-20>. EDN: <https://elibrary.ru/hbtznzq>
81. Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>
82. Marshall, B. M., & Levy, S. B. (2011). Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical microbiology reviews*, 24(4), 718-733. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-11>
83. Martínez, J. L., & Baquero, F. (2014). Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), 68-77. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901444>
84. Martínez, J. L., & Baquero, F. (2000). Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(7), 1771-1777. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1771-1777.2000>
85. Martínez, J. L., Coque, T. M., & Baquero, F. (2015). Prioritizing risks of antibiotic resistance genes in all metagenomes. *Nature Reviews. Microbiology*, 13(6). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3399-c2>
86. Martínez, J. L., Fajardo, A., Garmendia, L., Hernandez, A., Linares, J. F., Martínez-Solano, L., & Sánchez, M. B. (2009). A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 33(1), 44-65. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00142.x>
87. Martínez-Martínez, L., Pascual, A., & Jacoby, G. A. (1998). Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*, 351(9105), 797-799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07322-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07322-4). EDN: <https://elibrary.ru/crwdjl>

88. Mehainaoui, A., Menasria, T., Benouagueni, S., Benhadj, M., Lalaoui, R., & Gacemi-Kirane, D. (2021). Rapid screening and characterization of bacteria associated with hospital cockroaches (*Blattella germanica* L.) using MALDI-TOF mass spectrometry. *Journal of Applied Microbiology*, 130(3), 960-970. <https://doi.org/10.1111/jam.14803>. EDN: <https://elibrary.ru/ncpmuf>
89. Melnyk, A. H., Wong, A., & Kassen, R. (2015). The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evolutionary Applications*, 8(3), 273-283. <https://doi.org/10.1111/eva.12196>
90. Miller, W. R., Munita, J. M., & Arias, C. A. (2014). Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(10), 1221-1236. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092>
91. Morosini, M. I., García-Castillo, M., Coque, T. M., Valverde, A., Novais, A., Loza, E., Baquero, F., & Cantón, R. (2006). Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(8), 2695-2699. <https://doi.org/10.1128/AAC.00155-06>
92. Nadimpalli, M., Delarocque-Astagneau, E., Love, D. C., Price, L. B., Huynh, B. T., Collard, J. M., Lay, K. S., Borand, L., Ndir, A., Walsh, T. R., Guillemot, D., & BIRDY Study Group. (2018). Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower- and Middle-Income Countries. *Clinical Infectious Diseases*, 66(6), 963-969. <https://doi.org/10.1093/cid/cix879>
93. Neyra, R. C., Frisancho, J. A., Rinsky, J. L., Resnick, C., Carroll, K. C., Rule, A. M., Ross, T., You, Y., Price, L. B., & Silbergeld, E. K. (2014). Multidrug-resistant and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hog slaughter and processing plant workers and their community in North Carolina (USA). *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 471-477. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306741>. EDN: <https://elibrary.ru/jgtkpt>
94. Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 67(4), 593-656. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003>. EDN: <https://elibrary.ru/meopop>
95. Nilsson, A. I., Zorzet, A., Kanth, A., Dahlström, S., Berg, O. G., & Andersson, D. I. (2006). Reducing the fitness cost of antibiotic resistance by amplification of initiator tRNA genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(18), 6976-6981. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602171103>
96. Olivares, J., Álvarez-Ortega, C., & Martínez, J. L. (2014). Metabolic compensation of fitness costs associated with overexpression of the multidrug efflux pump MexEF-OprN in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 3904-3913. <https://doi.org/10.1128/AAC.00121-14>

97. Olivares, J., Alvarez-Ortega, C., Linares, J. F., Rojo, F., Köhler, T., & Martínez, J. L. (2012). Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environmental Microbiology*, 14(8), 1968-1981. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02727.x>
98. Oteo, J., Mencía, A., Bautista, V., Pastor, N., Lara, N., González-González, F., García-Peña, F. J., & Campos, J. (2018). Colonization with Enterobacteriaceae-Producing ESBLs, AmpCs, and OXA-48 in Wild Avian Species, Spain 2015-2016. *Microbial Drug Resistance*, 24(7), 932-938. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0004>
99. Pärnänen, K. M. M., Narciso-da-Rocha, C., Kneis, D., Berendonk, T. U., Caçace, D., Do, T. T., Elpers, C., Fatta-Kassinos, D., Henriques, I., Jaeger, T., Karkman, A., Martinez, J. L., Michael, S. G., Michael-Kordatou, I., O'Sullivan, K., Rodriguez-Mozaz, S., Schwartz, T., Sheng, H., Sørum, H., Stedtfeld, R. D., & Manaia, C. M. (2019). Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. *Science advances*, 5(3). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau9124>
100. Poole, K. (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(1), 20-51. <https://doi.org/10.1093/jac/dki171>. EDN: <https://elibrary.ru/mgrdnd>
101. PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения: 01.11.2024)
102. Quinn, J. P., Dudek, E. J., DiVincenzo, C. A., Lucks, D. A., & Lerner, S. A. (1986). Emergence of resistance to imipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *The Journal of infectious diseases*, 154(2), 289-294. <https://doi.org/10.1093/infdis/154.2.289>
103. Rabbia, V., Bello-Toledo, H., Jiménez, S., Quezada, M., Domínguez, M., Vergara, L., Gómez-Fuentes, C., Calisto-Ulloa, N., González-Acuña, D., López, J., et al. (2016). Antibiotic Resistance in *Escherichia Coli* Strains Isolated from Antarctic Bird Feces, Water from inside a Wastewater Treatment Plant, and Seawater Samples Collected in the Antarctic Treaty Area. *Polar Sci.*, 10, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.polar.2016.04.002>
104. Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*, 13(6), 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2010.08.003>. EDN: <https://elibrary.ru/ompgnt>
105. Reynolds, P. E. (1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *European journal of clinical microbiology & infec-*

- tious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 8(11), 943-950. <https://doi.org/10.1007/BF01967563>. EDN: <https://elibrary.ru/kpmkem>
106. Rodríguez-Beltrán, J., DelaFuente, J., León-Sampedro, R., MacLean, R. C., & San Millán, Á. (2021). Beyond horizontal gene transfer: the role of plasmids in bacterial evolution. *Nature reviews. Microbiology*, 19(6), 347-359. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00497-1>. EDN: <https://elibrary.ru/ornmhm>
 107. Rodríguez-Martínez, J. M., Cano, M. E., Velasco, C., Martínez-Martínez, L., & Pascual, A. (2011). Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 17(2), 149-182. <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2>
 108. Rosvoll, T. C., Pedersen, T., Sletvold, H., Johnsen, P. J., Sollid, J. E., Simonsen, G. S., Jensen, L. B., Nielsen, K. M., & Sundsfjord, A. (2010). PCR-based plasmid typing in *Enterococcus faecium* strains reveals widely distributed pRE25-, pRUM-, pIP501- and pHTbeta-related replicons associated with glycopeptide resistance and stabilizing toxin-antitoxin systems. *FEMS immunology and medical microbiology*, 58(2), 254-268. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00633.x>
 109. Ryu, S. H., Park, S. G., Choi, S. M., Hwang, Y. O., Ham, H. J., Kim, S. U., Lee, Y. K., Kim, M. S., Park, G. Y., Kim, K. S., & Chae, Y. Z. (2012). Antimicrobial resistance and resistance genes in *Escherichia coli* strains isolated from commercial fish and seafood. *International journal of food microbiology*, 152(1-2), 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.10.003>
 110. San Millan, A., Toll-Riera, M., Qi, Q., & MacLean, R. C. (2015). Interactions between horizontally acquired genes create a fitness cost in *Pseudomonas aeruginosa*. *Nature communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms7845>
 111. Sandegren, L., & Andersson, D. I. (2009). Bacterial gene amplification: implications for the evolution of antibiotic resistance. *Nature reviews. Microbiology*, 7(8), 578-588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2174>. EDN: <https://elibrary.ru/xwrner>
 112. Santos, L., & Ramos, F. (2018). Antimicrobial resistance in aquaculture: Current knowledge and alternatives to tackle the problem. *International journal of antimicrobial agents*, 52(2), 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.010>
 113. Sjölund, M., Bonnedahl, J., Hernandez, J., Bengtsson, S., Cederbrant, G., Pinhassi, J., Kahlmeter, G., Olsen, B. (2008). Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerging infectious diseases*, 14(1), 70-72. <https://doi.org/10.3201/eid1401.070704>. EDN: <https://elibrary.ru/mssgjr>

114. Skurnik, D., Roux, D., Cattoir, V., Danilchanka, O., Lu, X., Yoder-Himes, D. R., Han, K., Guillard, T., Jiang, D., Gaultier, C., Guerin, F., Aschard, H., Leclercq, R., Mekalanos, J. J., Lory, S., & Pier, G. B. (2013). Enhanced in vivo fitness of carbapenem-resistant oprD mutants of *Pseudomonas aeruginosa* revealed through high-throughput sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(51), 20747-20752. <https://doi.org/10.1073/pnas.1221552110>
115. Smani, Y., López-Rojas, R., Domínguez-Herrera, J., Docobo-Pérez, F., Martí, S., Vila, J., & Pachón, J. (2012). In vitro and in vivo reduced fitness and virulence in ciprofloxacin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(1). <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03695.x>
116. State of the Art on the Contribution of Water to Antimicrobial Resistance. *Joint Research Centre*. Retrieved March 17, 2024, from <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC114775>
117. Stępień-Pyśniak, D., Hauschild, T., Dec, M., Marek, A., & Urban-Chmiel, R. (2019). Clonal Structure and Antibiotic Resistance of *Enterococcus* spp. from Wild Birds in Poland. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 25(8), 1227-1237. <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0461>
118. Sun, Z., Jiao, X., Peng, Q., Jiang, F., Huang, Y., Zhang, J., & Yao, F. (2013). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* is associated with decreased fitness. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 31(2-3), 347-354. <https://doi.org/10.1159/000343372>
119. Sundqvist, M., Geli, P., Andersson, D. I., Sjölund-Karlsson, M., Runeheden, A., Cars, H., Abelson-Storby, K., Cars, O., & Kahlmeter, G. (2010). Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(2), 350-360. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp387>
120. Tacão, M., Moura, A., Correia, A., & Henriques, I. (2014). Co-resistance to different classes of antibiotics among ESBL-producers from aquatic systems. *Water research*, 48, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.09.021>
121. The State of World Fisheries and Aquaculture 2018 (SOFIA). *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. Retrieved March 17, 2024, from <https://www.fao.org/documents/card/en/c/19540EN>
122. Toprak, E., Veres, A., Michel, J. B., Chait, R., Hartl, D. L., & Kishony, R. (2011). Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sus-

- tained drug selection. *Nature genetics*, 44(1), 101-105. <https://doi.org/10.1038/ng.1034>. EDN: <https://elibrary.ru/xzivbm>
123. Trindade, S., Sousa, A., Xavier, K. B., Dionisio, F., Ferreira, M. G., & Gordo, I. (2009). Positive epistasis drives the acquisition of multidrug resistance. *PLoS genetics*, 5(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000578>. EDN: <https://elibrary.ru/xydixq>
124. Trotta, A., Cirilli, M., Marinaro, M., Bosak, S., Diakoudi, G., Ciccarelli, S., Paci, S., Buonavoglia, D., & Corrente, M. (2021). Detection of multi-drug resistance and AmpC β -lactamase/extended-spectrum β -lactamase genes in bacterial isolates of loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) from the Mediterranean Sea. *Marine pollution bulletin*, 164. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.112015>. EDN: <https://elibrary.ru/yglnwj>
125. Vaidya, V. K. (2011). Horizontal Transfer of Antimicrobial Resistance by Extended-Spectrum β Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Journal of laboratory physicians*, 3(1), 37-42. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.78563>
126. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277-283. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521>
127. Verraes, C., Van Boxtael, S., Van Meervenne, E., Van Coillie, E., Butaye, P., Catry, B., de Schaetzen, M. A., Van Huffel, X., Imberechts, H., Dierick, K., Daube, G., Saegerman, C., De Block, J., Dewulf, J., & Herman, L. (2013). Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *International journal of environmental research and public health*, 10(7), 2643-2669. <https://doi.org/10.3390/ijerph10072643>. EDN: <https://elibrary.ru/rmfvfj>
128. Watanabe, Y., Cui, L., Katayama, Y., Kozue, K., & Hiramatsu, K. (2011). Impact of rpoB mutations on reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical microbiology*, 49(7), 2680-2684. <https://doi.org/10.1128/JCM.02144-10>
129. Watts, J. E. M., Schreier, H. J., Lanska, L., & Hale, M. S. (2017). The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Marine drugs*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/md15060158>
130. Weingarten, R. A., Johnson, R. C., Conlan, S., Ramsburg, A. M., Dekker, J. P., Lau, A. F., Khil, P., Odom, R. T., Deming, C., Park, M., Thomas, P. J., NISC Comparative Sequencing Program, Henderson, D. K., Palmore, T. N., Segre, J. A., & Frank, K. M. (2018). Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance. *mBio*, 9(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02011-17>. EDN: <https://elibrary.ru/vfgktv>

131. Weisblum, B. (1995). Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39(3), 577-585. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.3.577>
132. Zeballos-Gross, D., Rojas-Sereno, Z., Salgado-Caxito, M., Poeta, P., Torres, C., & Benavides, J. A. (2021). The Role of Gulls as Reservoirs of Antibiotic Resistance in Aquatic Environments: A Scoping Review. *Frontiers in microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.703886>. EDN: <https://elibrary.ru/fovwcw>
133. Zhang, Y., Zhang, C., Parker, D. B., Snow, D. D., Zhou, Z., & Li, X. (2013). Occurrence of antimicrobials and antimicrobial resistance genes in beef cattle storage ponds and swine treatment lagoons. *The Science of the total environment*, 463-464, 631-638. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.06.016>

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Веденеев Павел Артемович, аспирант

Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина

ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
p.a.vedeneev@urfu.ru

Бюлер Алексей Владимирович, кандидат химических наук, доцент

Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина; Уральский государственный экономический университет

ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; ул. 8 Марта, 62, г. Екатеринбург, 620144, Российская Федерация
zellist@mail.ru

Лебедева Ирина Анатольевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория ветеринарных технологий и биоинжиниринга

Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН

ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620061, Российская Федерация
ialebedeva@yandex.ru

Ковалева Елена Германовна, доктор химический наук, доцент

Уральский федеральный университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина

*ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
e.g.kovaleva@urfu.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Pavel A. Vedeneev, postgraduate student

*Ural Federal University
19, Mira Str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation
p.a.vedeneev@urfu.ru*

Aleksey V. Buhler, PhD in Chemistry, Associate Professor

*Ural Federal University; Ural State University of Economics
19, Mira Str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation; 62, 8 Marta
Str., Ekaterinburg, 620144, Russian Federation
zellist@mail.ru*

Irina A. Lebedeva, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Veterinary Technologies and Bioengineering

*Ural Federal Agrarian Research Center, Ural Branch of the Russian
Academy of Sciences
112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620061, Russian Federation
ialebedeva@yandex.ru*

Elena G. Kovaleva, Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor

*Ural Federal University
19, Mira Str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation
e.g.kovaleva@urfu.ru*

Поступила 05.09.2024

После рецензирования 02.12.2024

Принята 10.12.2024

Received 05.09.2024

Revised 02.12.2024

Accepted 10.12.2024