УДК 577.181:619:579.871.9 doi: 10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21

Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия

О.И. Захарова[1], Е.А. Лискова[1], Т.В. Михалева[2], А.А. Блохин[1]

[1]*Нижегородский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», г. Нижний Новгород, Российская Федерация,*

[2]*Самарский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии», г. Самара, Российская Федерация*

Статья посвящена проблеме изучения антибиотикорезистентности микроорганизмов, населяющих естественные среды организма человека и животных. В статье проанализированы данные отечественной и мировой литературы о значимости данной проблемы в сфере здравоохранения, ветеринарии, существующих механизмах возникновения устойчивости патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам и форм приобретенной резистентности. Широкое использование антибиотиков в медицине и ветеринарии обусловили появление высокорезистентных форм микроорганизмов, создавая проблему не только эпизоотологическую, но и эпидемиологическую [А.Н. Панин с соавт., 2017]. Результатом повсеместного применения антимикробных препаратов явилась селекция устойчивых штаммов среди видов комменсальной, сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры. Бактерии, защищаясь от действия антимикробных средств, включают сразу несколько механизмов защиты одновременно, эволюционируя, создают новые пути противодействия [М.А. Шкурат, И.О. Покудина, Д.В. Батталов, 2014]. С одной стороны, это связано с быстрой эволюцией генов, определяющих формирование новых молекулярных механизмов устойчивости, а с другой – формированием новых механизмов адаптации и закрепления в микроэкосистемах. Последнее привело к эволюции микробных сообществ и появлению новых нозологических единиц. Микробные сообщества, существующие во взаимосвязи друг с другом, создают барьер (биоплёнку) в качестве защитного фактора от антибактериальных средств [D. Hughes, D.I. Andersson, 2017]. В настоящее время наблюдается широкое распространение устойчивых по видовому составу микробных сообществ условно-патогенной микрофлоры, что проявляется возникновением микстинфекций. Это порождает новые проблемы обеспечения здоровья животных и человека.

Ключевые слова:*антибиотики, бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, антибиотикорезистентность, механизм устойчивости к антибиотикам, микробные сообщества, микстинфекции*

Одним из великих достижений начала прошлого столетия, которое позже оказалось поворотным в развитии медицины и ветеринарии, явилось открытие в 1928 году А. Флемингом антибиотика пенициллина [1, 2]. В дальнейшем научно-технический прогресс, определивший совершенствование антибиотиков, схем и способов их применения, привел к возникновению ряда новых проблем, обусловленных возрастающей частотой бесконтрольного и необдуманного их применения. Одной из проблем явилась множественная лекарственная устойчивость бактерий [3, 4].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), устойчивость бактерий к антибактериальным лекарственным средствам в настоящее время представляет собой серьёзную угрозу человечеству[1]. Только в Европе в 2016 году 37 тыс. человек умерло от инфекций, причиной которых стали резистентные микроорганизмы. Финансовый ущерб составил семь млрд евро. Экономические потери в животноводстве, связанные с распространением устойчивых к антибиотикам возбудителей болезней животных в мире, составляют около 20 млрд долларов в год[2].

Цель настоящей работы – анализ современных данных о механизмах и эколого-эволюционных предпосылках формирования антибиотикорезистентности и её влияние на развитие и состояние эпизоотической и эпидемиологической ситуации.

В появлении и распространении резистентных форм бактерий важную роль играет активное использование антибактериальных средств как в виде лечебных препаратов, так и в качестве стимуляторов роста. Последние, будучи со второй половины прошлого века до настоящего времени неотъемлемой частью интенсивного животноводства во многих странах мира, стали главным компонентом при выращивании и откорме животных [5, 6]. В итоге, по прогнозу ВОЗ, к 2050 году использование химиотерапевтических препаратов,

[1]ВОЗ, Европейское Бюро, Всемирная неделя правильного использования антибиотиков. М., 2016. URL:http://www.who.int/drugresistance/ru/. (Дата обращения: 25.04.2018)

[2]Информационный бюллетень ВОЗ, №32, ноябрь, 2017. URL: http://www.who.int/antimicrobial-resistance/news/WHO-GAP-AMR-Newsletter-No-32-Nov-2017.pdf?ua=1. (Дата обращения 25.04.2018)

том числе антибиотиков в животноводстве, может привести к дальнейшему распространению и увеличению числа резистентных к антибиотикам возбудителей болезней человека и гибели миллионов людей[3].

Для недопущения дальнейшего ухудшения ситуации в странах Евросоюза (ЕС), Карибского бассейна, США, Кении, Южной Корее, Индии, Таиланде и других разработаны специальные программы по контролю антимикробной резистентности [7]. В настоящее время антибиотикоустойчивость микроорганизмов рассматривается как сложившаяся форма эволюционно сформированного адаптивного потенциала как отдельных видов бактерий, так и, что особенно актуально в последнее время, микробных сообществ [8].

Интенсивный селективный прессинг антибиотиков обусловливает быструю эволюцию и распространение новых генов резистентности микроорганизмов, определяющих новые фенотипические (различные биохимические механизмы) и межпопуляционные механизмы. К последним относится формирование микробных сообществ из представителей непатогенной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Однако в любом случае устойчивость бактерий определяется генами [9, 10].

Генетическая детерминированность резистентности бактерий к антибактериальным препаратам может быть либо видовой, либо приобретённой [11]. Видовая (природная) резистентность является постоянным признаком бактерий конкретного вида. Она определяется наличием соответствующих генов в хромосомах и фенотипически проявляется отсутствием мишени для воздействия антибиотика [15]. Поскольку данная форма резистентности – постоянная характеристика вида бактерий, то рутинная бактериологическая диагностика позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать устойчивость к конкретным антибактериальным средствам. При этом тактика лечения болезней, вызванных бактериями с видовой резистентностью, предопределяет включение в терапевтическую схему любых антибактериальных препаратов, к которым данный вид не проявляет устойчивости [13].

Приобретённая устойчивость к антибактериальным средствам проявляется, как правило, у отдельных штаммов бактерий и характеризуется их способностью сохранять жизнеспособность при концентрациях действующего вещества, подавляющих основную часть микробной популяции. Однако в ряде случаев возможны ситуации, когда приобретённую устойчивость к антибиотикам проявляет значительная доля микробной популяции [14]. Формирование приобретённой резистентности происходит при интродукции новой генетической информации в основную часть бактериальной популяции с помощью транспозонов и/или плазмид, или изменением уровня экспрессии собственных генов, при этом создаётся новый фенотип бактериальной клетки [15, 16, 17].

Генетические предпосылки определяют конкретные фенотипические механизмы антибиотикоустойчивости. При этом бактерии используют различные механизмы защиты, зачастую сразу несколько [18, 19].

Наиболее хорошо изучены, ввиду широкой распространённости устойчивости бактерий к антибиотикам, 5 основных фенотипических механизмов развития резистентности: I – изменения мишеней действия антибиотиков в результате спонтанных генетических мутаций, кодирующих структуру мишеней бактериальной клетки; II – в результате действия бактериальных ферментов происходит разрушение антибактериального препарата, например действие β-лактамаз или ферментов, модифицирующих аминогликозиды; III – наиболее широко распространенный механизм устойчивости грамположительных и грамотрицательных бактерий к антибиотикам – активное выведение (эффлюкс) антибактериального и другого лекарственного средства из микробной клетки; IV – у микроорганизмов, в основном среди грамотрицательных, обладающих внешней мембраной, происходит уменьшение проницаемости оболочки микробной клетки; V – белки, синтезируемые микроорганизмами, нарушают взаимодействие антибактериального препарата с мишенями действия (ферментами, рибосомами, нуклеотидными последовательностями), формируются так называемые «ложные цепи» [20, 21, 22]. Кроме основных путей фенотипической изменчивости, в последние годы обнаружены и другие механизмы, например, формирование метаболического «шунта» (приобретение генов метаболического пути, альтернативного тому, который ингибируется антибиотиком), имитация молекулы-мишени, сверхэкспрессия молекулы-мишени. Выявление новых феноти-

[3] «Медвестник» - электронный ресурс. URL: https://www.medvestnik.ru/content/news/Eksperty-schitaut-chto-nacionalnyi-plan-po-borbe-s-antibiotikorezistentnostu-mojet-byt-dorabotan.html. (Дата обращения: 22.04.2018).

пических механизмов свидетельствует о продолжающейся эволюции феномена антибиотикоустойчивости бактерий [23, 24, 25].

Постоянная эволюция механизмов антибиотикорезистентности приводит как к появлению новых устойчивых штаммов бактерий, так и к расширению арсенала существующих механизмов. В результате становятся актуальными болезни, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, что связано с их повсеместным распространением, сожительством (автохтонная, факультативная и транзиторная микрофлора) с организмом человека и животных и большим разнообразием их популяций [26, 27, 28]. Поэтому в настоящее время в изучении инфекционной патологии всё больше внимания уделяется роли условно-патогенных микроорганизмов [29]. Одной из важнейших фенотипических характеристик условно-патогенной микрофлоры является её резистентность к антимикробным препаратам. Это свойство определяется поверхностной структурой клеток, которая меняет свои свойства в ответ на действия антимикробных веществ на молекулярном уровне в качестве защитного фактора при изменении условий окружающей среды, обусловленных антропогенным воздействием. При этом резистентные к воздействию антибиотиков штаммы условно-патогенных микроорганизмов появляются всё чаще и в большем количестве, что может служить маркёром интенсивного и повсеместного использования антимикробных препаратов и является фактором эпидемического и эпизоотического риска [30].

Существование межпопуляционных механизмов антибиотикоустойчивости у условно-патогенных микроорганизмов обусловливает формирование стабильных микробных сообществ со способностью к длительной персистенции и плёнкообразованию [31]. Внутри микробных сообществ происходит интенсивный обмен генетической информацией. При этом от одного вида бактерий к другому переносятся не только гены антибиотикорезистентности, но и гены, кодирующие факторы патогенности [32].

Формирование патогенных свойств у родственных, в том числе непатогенных видов бактерий различных таксономических групп происходит в результате интеграции, стабилизации и экспрессии генов, входящих в так называемые «островки патогенности» [33]. Дальнейшая эволюция идёт по пути изменений и в самих «островках патогенности», что способствует появлению новых свойств и даёт микробам возможность адаптироваться к изменяющимся условиям существования в организме хозяина [34, 35].

В связи с глобализацией проблемы антибиотикорезистентности микроорганизмов, Всемирная организация здравоохранения 27 февраля 2017 года впервые опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – двенадцать видов бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. В списке, утвержденном ВОЗ, все резистентные микроорганизмы разделены на три группы по уровню необходимости в создании новых антибактериальных препаратов: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные[4].

Первая группа представлена микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, которые представляют особенно серьёзную угрозу в развитии инфекционных болезней при других, в т.ч. неинфекционных (травмах, ожогах). В эту группу включены *Acinetobacterspp.*, *Pseudomonasspp.* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiellaspp.*, *E. coli.*, *Serratiaspp.* и *Proteusspp.*). В результате присоединения к основным заболеваниям, данные микроорганизмы, в форме осложнений, могут вызывать тяжёлые и часто смертельные инфекции, такие как сепсис и пневмонии. У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда антибиотиков, включая карбопенемы и цефалоспорины третьего поколения – наиболее эффективных для лечения инфекционных заболеваний с множественной лекарственной устойчивостью [36, 37, 38, 39].

Во вторую группу (высокой приоритетности) включены бактерии с растущей лекарственной устойчивостью: *Enterococcusfaecium,* который проявляет устойчивость к ванкомицину; *Staphilococcus* – к метициллину и ванкомицину; *Helicobacterpylori* – к кларитромицину; *Campylobacterspp.* – к фторхинолонам; *Salmonellaespp.* – к фторхинолонам; *Neisseriagonorrhoeae* – к цефалоспоринам и фторхинолонам [40].

В третью группу приоритетности вошли такие микроорганизмы, как *Streptococcuspneumoniae,* устойчивый к пенициллину; *Haemophilusinfluenza* – к ампициллину; *Shigellaspp.* – к фторхинолонам [41, 42].

[4] ВОЗ // Выпуск новостей. 2017. Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/ru/. (Датаобращения: 26.04.2018)

Отдельного внимания заслуживает проблема по микобактериям туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (далее – МЛУ-ТБ). Появление трансмутированного, лекарственно-устойчивого туберкулёза является результатом множества генетических мутаций. Последовательное накопление хромосомных мутаций привело к образованию новых штаммов *M. tuberculosis,* резистентных к наиболее доступным антибиотикам [43]. Фенотипически это проявилось формированием следующих механизмов резистентности *M. tuberculosis* и других патогенных микобактерий*:* изменение структуры мишеней лекарственного средства, направленное на снижение связывания с антибиотиками; инактивация антибиотика посредством химических реакций, таких как ацетилирование; вытеснение антибиотиков из бактериальной клетки с помощью эффлюкса – системы «насосов»; разрушение молекул антибактериальных веществ с помощью ферментов, в частности гидролаз, что применимо для β-лактамов [44].

МЛУ-ТБ – форма туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью, причиной которого являются микобактерии, не реагирующие на два противотуберкулёзных прапарата – изониазид и рифампицин – самых распространённых при лечении туберкулёза препаратов первой линии защиты. МЛУ-ТБ можно лечить и излечивать, применяя препараты второй линии. Однако в результате высокой токсичности и стоимости препаратов возможность лечения ими ограничена [45, 46].

По оценкам ВОЗ[5], в 2016 году в мире произошло 600 000 новых случаев заболевания туберкулёзом с устойчивостью к рифампицину, из которых в 490 000 случаях была зарегистрирована МЛУ-ТБ – форма туберкулёза. Индии, Китаю и Российской Федерации, по мнению ВОЗ, необходимо обратить должное внимание на решение проблемы с МЛУ-ТБ, на долю которых в совокупности приходится почти половина всех случаев туберкулёза в мире. В 2016 году примерно у 6,2% пациентов с МЛУ-ТБ была установлена форма туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), которая сложно поддаётся терапии с использованием антибиотиков первой и второй линий защиты [47].

Все вышеперечисленные внутренние резистентные механизмы обеспечивают микробам высокий уровень устойчивости к лекарственным средствам, что не только ограничивает использование существующих антибиотиков, но и затрудняет разработку новых лекарств.

В заключение из вышесказанного можно сделать выводы:

1. Использование антибактериальных средств является главным инструментом в борьбе с острыми инфекционными болезнями людей и животных. Однако глобальный уровень использования этого инструмента привел к появлению такого феномена бактерий, как антибактериальная резистентность, которая в настоящее время является актуальной проблемой.

2. Несмотря на существующие национальные программы по сдерживанию антибиотикорезистентности, в ряде стран мира задача разработки систем эффективного эпидемиологического и ветеринарного надзора за применением антибиотиков остаётся на данный момент актуальной и требует совместной работы по её решению.

3. Эволюция механизмов антибиотикорезистентности продолжается. При этом широкое распространение получили механизмы приобретённого характера, что предопределяет стратегические сложности выявления устойчивости, прогноза степени охвата ею популяции микроорганизмов, оценки эпидемического и эпизоотического риска.

4. Антибиотикорезистентность, как форма выживания микробных популяций, характерна для условно-патогенных бактерий, так или иначе сожительствующих с животными и человеком. В условиях интенсивного селективного прессинга антибиотиков условно-патогенная микрофлора становится более лабильной в части использования фенотипических и межпопуляционных механизмов устойчивости, что обусловливает безграничные возможности для закрепления в экосистеме и дальнейшей эволюции.

5. Широкое распространение микстинфекций является следствием эволюционно обусловленной адаптации микроорганизмов к условиям биотопов, насыщенных антибактериальными веществами. В условиях микробных сообществ с высокой интенсивностью обмена генетической информацией повышается адаптационная устойчивость различных видов бактерий, а некоторые непатогенные приобретают патогенность. В этой связи уже сейчас актуально изучение микстинфекций, а в обозримом будущем следует ожидать актуализации вопроса разработки антимикробной стратегии борьбы с микстинфекциями человека и животных.

[5] ВОЗ // Туберкулёз с широкой лекарственной устойчивостью. Режим доступа: http://www.who.int/tb/challenges/xdr/faqs/ru/. (Дата обращения: 26.04.2018)

Список литературы

1. Kong K-F., Schneper L., Mathee K. Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology // APMIS: actapathologica, microbiologica, etimmunologicaScandinavica. 2010. 118 V 1. P. 1-36. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x.

2. King D.T., Sobhanifar S., Strynadka N.C.J. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams // Protein Science. 2016. V. 25, № 4. P. 787-803. DOI: 10.1002/pro.2889.

3. Roca I., Akova M., Baquero F., et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // New Microbes and New Infections. 2015. №. 6. P. 22-29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.

4. Nikaido H. Multidrug Resistance in Bacteria // Annual review of biochemistry. 2009. № 78. P. 119-146. DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923.

5. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. Antimicrobi EESG: What is antimicrobial stewardship? // Clinical Microbiology and Infection. 2017. V 23(11). P. 793-798. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.026.

6. Karam G., Chastre J., Wilcox M.H., Vincent J.L. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance // Critical Care. 2016. № 20. 9 p. DOI: 10.1186/s13054-016-1320-7).

7. Панин А.Н., Комаров А.А., Куликовский А.В., Макаров Д.А. Проблема резистентности к антибиотикам возбудителей болезней, общих для человека и животных // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2017. № 5. С. 18-24.

8. Leisner J.J., Jorgensen N.O.G., Middelboe M. Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. // Evolutionary Applications. 2016. V. 9. № 3. P. 427-434. DOI: 10.1111/eva.12353.

9. Nikolaidis I., Favini-Stabile S., Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. // Protein Science: A Publication of the Protein Society. 2014. V 23. № 3. P. 243-259. DOI: 10.1002/pro.2414.

10. Nikaido H., Pagès J-M. Broad Specificity Efflux pumps and Their Role in Multidrug Resistance of Gram Negative Bacteria // FEMS microbiology reviews. 2012. V. 36. № 2. P. 340-363. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x.

11. Hollenbeck B.L., Rice L.B. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus // Virulence. 2012. V 3. № 5. P. 421-569. DOI: 10.4161/viru.21282).

12. Hughes D., Andersson D.I. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance // FEMS Microbiology Reviews. 2017. V 41. № 3. P. 374-391. DOI: 10.1093/femsre/fux004).

13. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance // Microbiology Spectrum. 2016. V. 4. № 2. 24 p. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015).

14. Culyba M.J., Mo C.Y., Kohli R.M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance // Biochemistry. 2015. V. 54. № 23. P. 3573-3582 DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00109).

15. Cooper R.M., Tsimring L., Hasty J. Inter-species population dynamics enhance microbial horizontal gene transfer and spread of antibiotic resistance // Elife. 2017. № 6. DOI: 10.7554/eLife.25950.

16. Van Hoek A., Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts A.P., Aarts H.J.M. Acquired antibiotic resistance genes: an overview // Frontiers in Microbiology. 2011. № 2. 27 p. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00203.

17. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? // Clinical Microbiology Reviews. 2013. V 26. № 2. P. 185-230. DOI: 10.1128/cmr.00059-12.

18. Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci // Expert review of anti-infective therapy. 2014. V 12. № 10. P. 1221-1236. DOI: 10.1586/14787210.2014.956092.

19. Ghai I., Ghai S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs // Infection and Drug Resistance. 2017. № 10. P. 261-273. DOI: 10.2147/idr.s144299.

20. Hawkey P.M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance // British Medical Journal. 1998. V.317(7159).P.657-660. DOI: 10.1136/bmj.317.7159.657.

21. Шкурат М.А., Покудина И.О., Баталов Д.В. Резистентность микроорганизмов к атимикробным препаратам // Живые и биокосные системы: электронный журнал. 2014. № 10. URL: http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10. (Дата обращения: 26.04.2018).

22. Schroeder M., Brooks B.D., Brooks A.E. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance // Genes. 2017. V. 8.№ 1. 23 p. DOI: 10.3390/genes8010039.

23. Tran T.T., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance // Annals of the New York Academy of Sciences. 2015. V. 1354. P. 32-53. DOI: 10.1111/nyas.12948.

24. Tran T.T., Miller W.R., Shamoo Y., Arias C.A. Targeting cell membrane adaptation as a novel antimicrobial strategy // Current Opinion in Microbiology. 2016. № 33. P. 91-96. DOI: 10.1016/j.mib.2016.07.002.

25. Bush K., Jacoby G.A. Updated Functional Classification of beta-Lactamases // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. V 54. № 3. P. 969-976. DOI: 10.1128/aac.01009-09.

26. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and for its correlation with molecular-structure // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995. V. 39. № 6. P. 1211-1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211.

27. Verraes C., Van Boxstael S., Van Meervenne E., et al. Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013. V. 10. № 7. P. 2643-2669. DOI: 10.3390/ijerph10072643.

28. Soto S.M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm // Virulence. 2013. V. 4. № 3. P. 223-229. DOI: 10.4161/viru.23724.

29. Лазовская А.Л. Воробьёва З.Г., Слинина К.Н., Биология микобактерий птичьего вида. Нижний Новгород, 2011. 47 с.

30. Vega N.M., Gore J. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications // Current Opinion in Microbiology. 2014. №. 21. P. 28-34. DOI: 10.1016/j.mib.2014.09.003.

31. Маянский А.М. Патогенетическая микробиология: руководство. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2006. 520 с..

32. Титов Л.П., Вотяков В.И., Кожемякин А.К., Мосина Л.И. Эволюция микробов и её медицинское значение // Здравоохранение. 2002. №. 8. С. 30-35.

33. Kalia V.C., Wood T.K., Kumar P. Evolution of resistance to quorum sensing inhibitors // Microbial ecology. 2014. V 68. № 1. P. 13-23. DOI: 10.1007/s00248-013-0316-y.

34. Baquero F., Lanza V.F., Canton R., Coque T.M. Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention // Evolutionary Applications. 2015. V. 8. № 3. P. 223-239. DOI: 10.1111/eva.12235.

35. Wang J., Ma Z-B., Zeng Z-L., Yang X-W., Huang Y., Liu J-H. The role of wildlife (wild birds) in the global transmission of antimicrobial resistance genes // Zoological Research. 2017. V. 38. № 2. P. 55-80. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2017.003.

36. Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae // Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2016. № 29. P. 30-46. DOI: 10.1016/j.drup.2016.09.002.

37. Pagano M., Martins A.F., Barth A.L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii // Brazilian Journal of Microbiology. 2016. № 47(4). P. 785-792. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.06.005).

38. Li H., Liu F., Zhang Y., et al. Evolution of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Revealed through Whole-Genome Sequencing and Comparative Genomic Analysis // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015. V. 59. № 2. P. 1168-1176. DOI: 10.1128/AAC.04609-14).

39. Cabot G., Zamorano L., Moyà B., et al. Evolution of Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016. V. 60. № 3. P. 1767-1778. DOI: 10.1128/AAC.02676-15).

40. Costa S.S., Viveiros M., Rosato A.E., Melo-Cristino J., Couto I. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in *Staphylococcus aureus* // BMC Microbiology. 2015. № 15. 232 p. DOI: 10.1186/s12866-015-0572-8.

41. Zaidi M.B., Estrada-García T. Shigella: A Highly Virulent and Elusive Pathogen // Current tropical medicine reports. 2014. V 1. № 2. P. 1-87. DOI: 10.1007/s40475-014-0019-6.

42. Chang H-H., Cohen T., Grad Y.H., Hanage W.P., O'Brien T.F., Lipsitch M. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens // Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR. 2015. V. 79. № 1. P. 101-116. DOI: 10.1128/MMBR.00039-14.

43. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update // Archives of toxicology. 2016. V. 90. № 7. P. 1585-1604. DOI: 10.1007/s00204-016-1727-6.

44. Al-Saeedi M., Al-Hajoj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // Infection and Drug Resistance. 2017. № 10. P. 333-342. DOI: 10.2147/IDR.S144446.

45. Huyen M.N.T., Cobelens F.G.J., Buu T.N., Lan N.T.N., Dung N.H., Kremer K., Tiemersma E.W., van Soolingen D. Epidemiology of Isoniazid Resistance Mutations and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcomes // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013. V 57. № 8. P. 3620-3627. DOI: 10.1128/AAC.00077-13.

46. Васильева Е.А., Анохина И.В., Далин М.В., Кравцов Э.Г., Васильев А.С., Яшина Н.В., Слинина К.Н., Лискова Е.А. Значение спорового пробиотика Балис для комбинированной терапии туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью // Естественные и гуманитарные науки – устойчивому развитию общества: Межд. сб. науч трудов, посвящённый году Германии в России. М., 2013. С. 35-41.

47. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N.R., Murray M., Theron G., Udwadia Z., Migliori G. B. Warren R.Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis // The Lancet Respiratory medicine. 2014. № 2(4). P. 321-338. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70031-1.

Сведения об авторах:

Захарова Ольга Игоревна[1], научный сотрудник, e-mail: olenka.zakharova.1976@list.ru,

Лискова Елена Афанасьевна[1], кандидат вет. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией,

Михалева Татьяна Владимировна[2], ведущий научный сотрудник,

Блохин Андрей Александрович[1], кандидат вет. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией

[1]Нижегородский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» (ННИВИ – филиал ФГБНУ ФИЦВиМ), ул. Ветеринарная, д. 3, г. Нижний Новгород, Российская Федерация, 603950, e-mailnnovgorog@vniivvim.ru,

[2]Самарский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии» (СамНИВИ – филиал ФГБНУ ФИЦВиМ), ул. Магнитогорская, д. 8, г. Самара, Российская Федерация, 443013, e-mail: samara@ vniivvim.ru

Agrarnay nauka Evro-Severo-Vostoka, 2018. Vol. 64, no. 3, pp. 13-21.

doi: 10.30766/2072-9081.2018.64.3.13-21

Antibiotic resistance: evolutionary prerequisites, mechanisms, consequences

O.I. Zakharova[1], E.A. Liskova[1], T.V. Mikhaleva[2], A.A. Blokhin[1]

[1]*Nizhny Novgorod Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation,*

[2]*Samara Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology, Samara, Russian Federation*

The article focuses on the problem of studying the antibiotic resistance of microorganisms inhabiting the natural environments of the human and animal organism. It analyzes some data published in Russian and world literature on the importance of this problem in the field of public health, veterinary medicine, the existing mechanisms of the emergence of antibiotic resistance in pathogens and forms of acquired resistance. Widespread use of antibiotics in medicine and veterinary led to the emergence of highly resistant pathogens thus creating both an epizootic and epidemiological problem (A.N. Panin et al., 2017). Extensive use of antimicrobials resulted in the selection of resistant strains among the species of commensal, saprophytic and opportunistic microflora. While resisting the effects of antimicrobial agents, bacteria use different sets of defense mechanisms simultaneously and create new counteraction strategies during the evolution (M.A. Shkurat, I.O. Pokudina, D.V Battalov, 2014). On the one hand, this is due to the evolution of antibiotic resistance genes determining the formation of new molecular mechanisms of resistance, and, on the other hand, to the formation of new mechanisms of adaptation and maintenance in microecosystems. The latter led to the evolution of microbial communities and the emergence of new nosological units. Microbial communities, interacting with each other, create a barrier (biofilm) as a protective factor against antibacterial agents (D. Hughes, D.I. Andersson, 2017). Currently, the microbial communities of the potentially pathogenic microflora, which are stable by species composition, are widely spread, which is manifested by the occurrence of mixed infections. That raises new problems of ensuring the health of animals and humans.

Key words: *antibiotics, bacteria with multiple drug resistance, antibiotic resistance, antibiotic resistance mechanism, microbe communities, mixed infections*

References

1. Kong K-F., Schneper L., Mathee K. Beta-lactam Antibiotics: From Antibiosis to Resistance and Bacteriology. APMIS: actapathologica, microbiologica, etimmunologicaScandinavica. 2010. no. 118. Vol. 1. pp. 1-36. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2009.02563.x.

2. King D.T., Sobhanifar S., Strynadka N.C.J. One ring to rule them all: Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams. Protein Science. 2016. Vol. 25. no. 4. pp. 787-803. DOI: 10.1002/pro.2889.

3. Roca I., Akova M., Baquero F., et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes and New Infections. 2015. no. 6. pp. 22-29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.

4. Nikaido H. Multidrug Resistance in Bacteria. Annual review of biochemistry. 2009. no. 78. pp. 119-146. DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923.

5. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. Antimicrobi EESG: What is antimicrobial stewardship? Clinical Microbiology and Infection. 2017. Vol 23(11). pp. 793-798. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.026.

6. Karam G., Chastre J., Wilcox M.H., Vincent J.L. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. Critical Care. 2016. no. 20. 9 p. DOI: 10.1186/s13054-016-1320-7.

7. Panin A.N., Komarov A.A., Kulikovskiy A.V., Makarov D.A. Problema rezistentnosti k antibiotikam vozbuditeley bolezney, obshchikh dlya cheloveka i zhivotnykh. Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya. 2017. no. 5. pp. 18-24.

8. Leisner J.J., Jorgensen N.O.G., Middelboe M. Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. Evolutionary Applications. 2016. V. 9. № 3. P. 427-434. DOI: 10.1111/eva.12353).

9. Nikolaidis I., Favini-Stabile S., Dessen A. Resistance to antibiotics targeted to the bacterial cell wall. // Protein Science: A Publication of the Protein Society. 2014. Vol. 23. no. 3. pp. 243-259. DOI: 10.1002/pro.2414.

10. Nikaido H., Pagès J-M. Broad Specificity Efflux pumps and Their Role in Multidrug Resistance of Gram Negative Bacteria. FEMS microbiology reviews. 2012. Vol. 36. no. 2. pp. 340-363. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00290.x.

11. Hollenbeck B.L., Rice L.B. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. Virulence. 2012. Vol. 3. no. 5. pp. 421-569. DOI: 10.4161/viru.21282.

12. Hughes D., Andersson D.I. Environmental and genetic modulation of the phenotypic expression of antibiotic resistance. FEMS Microbiology Reviews. 2017. Vol. 41. no. 3. pp. 374-391. DOI: 10.1093/femsre/fux004.

13. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum. 2016. Vol. 4. no. 2. 24 p. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

14. Culyba M.J., Mo C.Y., Kohli R.M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. Biochemistry. 2015. Vol. 54. no. 23. pp. 3573-3582. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00109.

15. Cooper R.M., Tsimring L., Hasty J. Inter-species population dynamics enhance microbial horizontal gene transfer and spread of antibiotic resistance. Elife. 2017. no. 6. DOI: 10.7554/eLife.25950.

16. Van Hoek A., Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts A.P., Aarts H.J.M. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. Frontiers in Microbiology. 2011. no. 2. 27 p. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00203.

17. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clinical Microbiology Reviews. 2013. Vol. 26. no. 2. pp. 185-230. DOI: 10.1128/cmr.00059-12.

18. Miller W.R., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. Expert review of anti-infective therapy. 2014. Vol. 12. no. 10. pp. 1221-1236. DOI: 10.1586/14787210.2014.956092.

19. Ghai I., Ghai S. Exploring bacterial outer membrane barrier to combat bad bugs. Infection and Drug Resistance. 2017. no. 10. pp. 261-273. DOI: 10.2147/idr.s144299.

20. Hawkey P.M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. British Medical Journal. 1998. Vol. 317(7159). pp. 657-660. DOI: 10.1136/bmj.317.7159.657.

21. Shkurat M.A., Pokudina I.O., Battalov D.V. *Rezistentnost' mikroorganizmov k atimikrobnym preparatam.* [Resistance of microorganisms to antimicrobials]. *Zhivye i biokosnye sistemy: elektronnyy zhurnal.* [Living and bio-inert systems: electronic journal]. 2014. no. 10. Available at: http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10 (accessed 26.04.2018).

22. Schroeder M., Brooks B.D., Brooks A.E. The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance. Genes. 2017. Vol. 8. no. 1. 23 p. DOI: 10.3390/genes8010039.

23. Tran T.T., Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. Annals of the New York Academy of Sciences. 2015. Vol. 1354. pp. 32-53. DOI: 10.1111/nyas.12948.

24. Tran T.T., Miller W.R., Shamoo Y., Arias C.A. Targeting cell membrane adaptation as a novel antimicrobial strategy. Current Opinion in Microbiology. 2016. no. 33. pp. 91-96. DOI: 10.1016/j.mib.2016.07.002.

25. Bush K., Jacoby G.A. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010. Vol. 54. no. 3. pp. 969-976. DOI: 10.1128/aac.01009-09.

26. Bush K., Jacoby G.A., Medeiros A.A. A functional classification scheme for beta-lactamases and for its correlation with molecular-structure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995. Vol. 39. no. 6. pp. 1211-1233. DOI: 10.1128/AAC.39.6.1211.

27. Verraes C., Van Boxstael S., Van Meervenne E., et. al. Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013. Vol. 10. no. 7. pp. 2643-2669. DOI: 10.3390/ijerph10072643.

28. Soto S.M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. Virulence. 2013. Vol. 4. no. 3. pp. 223-229. DOI: 10.4161/viru.23724.

29. Lazovskaya A.L. Vorob'eva Z.G., Slinina K.N. *Biologiya mikobakteriy ptich'ego vida.* [Biology of avian species mycobacteria]. Broshyura. Nizhniy Novgorod, 2011, 47 p.

30. Vega N.M., Gore J. Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications. Current Opinion in Microbiology. 2014. no. 21. pp. 28-34. DOI: 10.1016/j.mib.2014.09.003.

31. Mayanskiy A.M. *Patogeneticheskaya mikrobiologiya: rukovodstvo.* [Pathogenic microbiology: guidance]. 2006. 520 p.

32. Titov L.P., Votyakov V.I., Kozhemyakin A.K., Mosina L.I. *Evolyutsiya mikrobov i ee meditsinskoe znachenie.* [Evolution of microbes and its medical importance]. *Zdravookhranenie.* 2002. no. 8. pp. 30-35.

33. Kalia V.C., Wood T.K., Kumar P. Evolution of resistance to quorum sensing inhibitors. Microbial ecology. 2014. Vol. 68. no. 1. pp. 13-23. DOI: 10.1007/s00248-013-0316-y.

34. Baquero F., Lanza V.F., Canton R., Coque T.M. Public health evolutionary biology of antimicrobial resistance: priorities for intervention. Evolutionary Applications. 2015. Vol. 8. no. 3. pp. 223-239. DOI: 10.1111/eva.12235.

35. Wang J., Ma Z-B., Zeng Z-L., Yang X-W., Huang Y., Liu J-H. The role of wildlife (wild birds) in the global transmission of antimicrobial resistance genes. Zoological Research. 2017. Vol. 38. no. 2. pp. 55-80. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2017.003.

36. Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2016. no. 29. pp. 30-46. DOI: 10.1016/j.drup.2016.09.002.

37. Pagano M., Martins A.F., Barth A.L. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii. Brazilian Journal of Microbiology. 2016. no. 47(4). pp. 785-792. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.06.005.

38. Li H., Liu F., Zhang Y., et al. Evolution of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Revealed through Whole-Genome Sequencing and Comparative Genomic Analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015. Vol. 59. no. 2. pp. 1168-1176. DOI: 10.1128/AAC.04609-14.

39. Cabot G., Zamorano L., Moyà B., et al. Evolution of Pseudomonas aeruginosa Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2016. Vol. 60. no. 3. pp. 1767-1778. DOI: 10.1128/AAC.02676-15.

40. Costa S.S., Viveiros M., Rosato A.E., Melo-Cristino J., Couto I. Impact of efflux in the development of multidrug resistance phenotypes in Staphylococcus aureus. BMC Microbiology. 2015. no. 15. 232 p. DOI: 10.1186/s12866-015-0572-8.

41. Zaidi M.B., Estrada-García T. Shigella: A Highly Virulent and Elusive Pathogen. Current tropical medicine reports. 2014. Vol. 1. no. 2. pp. 1-87. DOI: 10.1007/s40475-014-0019-6.

42. Chang H-H., Cohen T., Grad Y.H., Hanage W.P., O'Brien T.F., Lipsitch M. Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR. 2015. Vol. 79. no. 1. pp. 101-116. DOI: 10.1128/MMBR.00039-14.

43. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. Archives of toxicology. 2016. Vol. 90. no. 7. pp. 1585-1604. DOI: 10.1007/s00204-016-1727-6.

44. Al-Saeedi M., Al-Hajoj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. Infection and Drug Resistance. 2017. no. 10. pp. 333-342. DOI: 10.2147/IDR.S144446.

45. Huyen M.N.T., Cobelens F.G.J., Buu T.N., Lan N.T.N., Dung N.H., Kremer K., Tiemersma E.W., van Soolingen D. Epidemiology of Isoniazid Resistance Mutations and Their Effect on Tuberculosis Treatment Outcomes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013. Vol. 57. no. 8. pp. 3620-3627. DOI: 10.1128/AAC.00077-13.

46. Vasil'eva E.A., Anokhina I.V., Dalin M.V, Kravtsov E.G., Vasil'ev A.S., Yashina N.V., Slinina K.N., Liskova E.A. *Znachenie sporovogo probiotika Balis dlya kombinirovannoy terapii tuberkuleza s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu.* [The importance of spore probiotic Balis for combination therapy of tuberculosis with extensive drug resistance]. «Estestvennye i gumanitarnye nauki – ustoychivomu razvitiyu obshchestva»: mezhd. sb. nauch trudov, posvyashchennyy godu Germanii v Rossii. [Int. collection of scientific works dedicated to the year of Germany in Russia "Natural and human Sciences for the sustainable development of society"]. Moscow, 2013. pp. 35-41.

47. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N.R., Murray M., Theron G., Udwadia Z., Migliori G. B. Warren R.Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. The Lancet Respiratory medicine. 2014. no. 2(4). pp. 321-338. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70031-1.

Information about the authors:

O.I. Zakharova[1], researcher of the Department of epizootology and risk assessment associated with animal health, e-mail:olenka.zakharova.1976@list.ru,

E.A. Liskova, PhD in Veterinary sciences, leading researcher, Head of the Laboratory of diagnostics and monitoring of infectious diseases in animals,

T.V. Mihaleva[2], leading researcher of the Laboratory of diagnostics and monitoring of infectious diseases in animals,

A.A. Blokhin[1], PhD in Veterinary sciences, leading researcher, Head of the Laboratory of the Department of epizootology and risk assessment associated with animal health.

[1]Nizhny Novgorod Research Veterinary Institute - Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology (NNRVI – Branch of the FRCVM), 3, Veterinarnaya Street, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, Russian Federation, 606034, e-mail nnovgorog@vniivvim.ru,

[2]Samara Research Veterinary Institute – Branch of Federal Research Center for Virology and Microbiology (SamRVI – Branch of the FRCVM), 8, Magnitogorskaya Street, Samara, Samara Region, Russian Federation, 443013, e-mail: samara@ vniivvim.ru