

## NATURE MANAGEMENT, RESOURCE SAVING AND ECOLOGY

DOI 10.51582/interconf.7-8.10.2021.040

**Матильонок Тетяна Юріївна**

ORCID ID: 0000-0002-5551-1954

асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Запорізький державний медичний університет, Україна

**Пахомов Олександр Євгенович**

ORCID ID: 0000-0002-5192-6140

професор, д.біол.н., завідувач кафедри зоології та екології  
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Україна

**Поліщук Наталія Миколаївна**

ORCID ID: 0000-0002-9791-5818

доцент, к.мед.н., завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Запорізький державний медичний університет, Україна

**Жеребятьєв Олександр Сергійович**

ORCID ID: 0000-0002-1041-0084

доцент, к.мед.н., кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Запорізький державний медичний університет, Україна

### **ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ФОРМУВАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕКОЛОГІЧНИХ БАКТЕРІЙ**

***Анотація.** Стійкість мікроорганізмів до антибіотиків є критичною, невпинно зростаючою проблемою сьогодення для всього світу. Особливу небезпеку для здоров'я людини складають антибіотикорезистентні штами навколишнього середовища. В літературних джерелах виділяється ряд важливих причин виникнення резистентності бактерій до антибіотиків, серед яких одними із найважливіших чинників слугують важкі метали. Адже, забруднення навколишнього середовища важкими металами призводить не*

*лише до розвитку стійкості бактерій до цих же металів, але, що вкрай критично, є причиною виникнення антибіотикорезистентності серед екологічних бактерій. Бактерії можуть розвинути різноманітні механізми стійкості, опосередковані хромосомними мутаціями або поглинанням генів резистентності за допомогою мобільних генетичних елементів, таких як плазміди чи транспозони. Тому, широкомасштабне екологічне дослідження навколишнього середовища на наявність важких металів являється головним компонентом для збереження сталості екосистеми та здоров'я людини.*

**Ключові слова:** важкі метали, антибіотикорезистентність, генетичні мобільні елементи, плазміди, навколишнє середовище.

Розвиток та розповсюдження стійкості бактерій до антибіотиків все частіше визначається глобальним кризисом в галузі охорони здоров'я. Прогнозується, що антибіотикорезистентність за майбутні 35 років може стати причиною смертей 300 мільйонів людей всього світу. Виділяють значну кількість чинників, що впливають на виникнення стійкості бактерій до антибіотиків, серед яких важливе значення мають не лише антибактеріальні препарати та гени резистентності, а й забруднення навколишнього середовища важкими металами в результаті антропогенного впливу [1]. Вплив важких металів екосистеми на формування антибіотикорезистентності був описаний ще у 1970-х роках [2]. Для сьогодення дана проблема є актуальною, адже в результаті швидкої індустріалізації відбувається значне забруднення екосистеми важкими металами. В навколишнє середовище важкі метали можуть потрапляти зі стічними водами або рідкими відходами промислових підприємств, внаслідок сільськогосподарської діяльності, при розведенні тваринництва або при використанні металів, таких як, срібло чи мідь, для лікування хворих людей [3]. На відміну від антибактеріальних препаратів, важкі метали більш стійкі в навколишньому середовищі, що дає їм можливість накопичуватись до токсичних рівнів в ґрунті, воді та довготривало зберігаються в даних екосистемах, приводячи до появи антибіотикорезистентності і забезпечуючи селективний тиск на екологічні бактерії [4]. Навіть, мінімальні інгібуючі концентрації важких металів в навколишньому середовищі можуть бути достатніми для стимулювання

спільного відбору генів стійкості до антибактеріальних препаратів серед звичайних мікроорганізмів екосистеми [5].

В літературних джерелах описується аналіз геномних послідовностей зразків вічної мерзлоти, які містили плазмиди з генами стійкості до солей важких металів та миш'яку [6]. Яскравим прикладом слугує розвиток резистентності бактерій до срібла, який раніше вважався пріоритетним препаратом для лікування інфекційних захворювань в лікарняних закладах. У бактерій відбувається зниження внутрішньоклітинного накопичення та активності срібла, що пов'язано з дерепресією ефлюксного транспорту *SilCFBA* в результаті мутацій в екзогенном *sil* опероні гена і додатковій експресії периплазматичного білка секвестрації срібла. Підтверджувалось, що білок *sil* також може бути причиною виникнення стійкості до міді, здебільшого в анаеробних умовах [7]. У родини *Enterobacteriaceae* описано чотири системи опору міді, а саме *cue*, *cop*, *cus* та *pro*. Можливе існування оперонів стійкості до міді *OqxAB*, *blaCTXm*, *pro* та *sil* до срібла на одній плазмиді [5]. Деякі важкі метали слугують важливими мікроелементами для бактерій, наприклад, цинк являється компонентом ДНК-полімерази, але надмірне поглинання цинку призводить до дефіциту міді і в такому випадку цинк стає токсичним для мікроорганізмів. Також, за даними авторів, цинк відіграє важливу роль в розвитку стійкості до тетрациклінів, що опосередковуються генами *tetA*, *tetC* та *tetG* [2]. У бактерій, резистентних до міді, був виділений ген стійкості до колістину *mcr-1* [5]. Виявлення генів стійкості до міді часто описується з декількома типами антибіотикорезистентних генів. На плазмиді стійкості до міді у *Enterococcus faecium* було ідентифіковано гени *tcrB*, *ermB* та *vanA* [8]. У *Enterobacter hormaechei* та *Enterobacter asburiae* було виявлено гени стійкості до важких металів *arsB*, *terF*, *merA* [7]. Для *Pseudomonas aeruginosa* характерна спільна регуляція стійкості до антибактеріальних препаратів та металів в регуляційній системі кадмій-цинк-кобальт (*CzcRS*). *CzcRS* регулює не тільки експресію системи відтоку резистентності до кадмію, цинку та кобальту *czcCBA*, але й знижує експресію порину *OprD*, що призводить збільшення стійкості до карбапенемів [5].

Вагому небезпеку для здоров'я людини складають полірезистентні штами *Staphylococcus aureus*, особливо ті, що мають ген *tecC*. Занепокоєння викликає той факт, що дія важких металів викликає толерантність і ці штами стають край небезпечними [9]. За допомогою *HGT* плазмиди у метицилінрезистентних *S.aureus* (*MRSA*) може відбутися спільний відбір стійкості до кадмію та цинку [5]. Спільна селекція резистентності до антибактеріальних препаратів та важких металів доказана співіснуванням генів стійкості в композитній стафілококовій касетній хромосомі *SCC*. Останні дослідження вказують на високе розповсюдження *S.aureus* з полірезистентністю до антибактеріальних препаратів та резистентністю до важких металів в сільському господарстві. Наприклад, в Європі поширення гену резистентності до важких металів *copB* у *MRSA* складає 24,3%, що спричинює серйозну небезпеку для здоров'я людини [9].

Надлишок важких металів в навколишньому середовищі спричинює вкрай негативні наслідки на екологічні бактерії, змінюючи їх склад, чисельність та сприйнятливість антибактеріальних препаратів. В результаті довготривалого стресу, обумовленого важкими металами, бактерії, завдяки внутрішньоклітинній секвестрації, експорту, зниження проникності, позаклітинній секвестрації та позаклітинній детоксикації, набувають системи стійкості до дії металів [2,5]. Комбінація важких металів та антибіотиків в екологічних системах сприяє виникненню та поширенню антибіотикорезистентності, а інколи навіть до розвитку полірезистентності. Наприклад, цинк та окситетрациклін в біореакторах з активним мулом можуть підвищувати виникнення резистентності до антибактеріальних препаратів. Стійкість до купруму призводить до селекції стійкості мікроорганізмів до ампіциліну, тетрацикліну та хлорамфеніколу. Присутність важких металів в навколишньому середовищі посилює збагачення і ріст гетеротрофних бактерій в мікробній спільноті, яким властива наявність генів стійкості до антибіотиків [10].

Значна роль в швидкій адаптації до зміни навколишнього середовища належить плазмідам, які в своєму складі мають гени, що кодують екологічно

важливі властивості, а також стійкість до антибактеріальних препаратів та важких металів [6]. У розвитку резистентності бактерій до антибіотиків важливу роль відіграє перехресна резистентність, коли генетичне змінення опосередкує резистентність як до важких металів, так і до антибіотиків. Також, гени резистентності до важких металів та гени стійкості до антибактеріальних препаратів на генетичному рівні можуть бути взаємопов'язані з мобільними генетичними елементами, що призводить у такому випадку до розвитку супутньої резистентності [1]. В свою чергу, присутність на плазмідах генів, що забезпечують толерантність до важких металів, може додатково спричинити появу стійкості до антибактеріальних препаратів [4]. Також, спільне існування генів резистентності до важких металів та генів резистентності до антибіотиків в навколишньому середовищі визначається плазмідною *IncA/C*, оперон якої кодує механізм стійкості до ртуті [2]. Відомо, що спільне розташування генів резистентності на плазміді чи транспозоні характерно для стійкості до міді, еритроміцину, ванкоміцину і тетрацикліну; міді, срібла,  $\beta$ -лактамам і фторхінолону; кадмію, цинку і метициліну; міді, срібла, ртуті, колістину, ампіциліну, сульфонамідів, тетрацикліну, стрептоміцину і хлорамфеніколу [5]. Гени стійкості до важких металів *pcoA*, *merA*, *silC*, *arsA* спричиняють розповсюдження та підтримання генів стійкості до антибактеріальних препаратів в навколишньому середовищі. Не менш важливо, що значна кількість цих генів виявляється на трансмісійних плазмідах [4].

Вплив антропогенної діяльності призводить до вагомих, широкомасштабних та незворотних вкрай небезпечних наслідків для екологічної системи та здоров'я людини. Серйозну небезпеку складає стрімке забруднення екосистеми важкими металами, до яких бактерії розвинули різноманітні механізми резистентності. Виникнення стійкості бактерій до важких металів за допомогою селекції вагомо впливає на збільшення та поширення антибіотикорезистентності. Дана властивість може призвести до відбору та розповсюдженню бактерій з полірезистентністю як серед екологічних бактерій, так і мікроорганізмів-представників мікробіому

людини. Тому, належне відношення до цієї проблеми та регулярне проведення моніторингу навколишнього середовища на наявність забруднення важкими металами є важливою складовою для боротьби з виникненням та розповсюдженням антибіотикорезистентності серед бактерій.

#### Список джерел:

1. Dickinson A. W. et al. Heavy metal pollution and co-selection for antibiotic resistance: A microbial palaeontology approach //Environment international. – 2019. – Т. 132. – С. 105117.
2. Chen J. et al. Bacterial heavy-metal and antibiotic resistance genes in a copper tailing dam area in northern China //Frontiers in microbiology. – 2019. – Т. 10. – С. 1916.
3. Yang S. et al. Presence of heavy metal resistance genes in Escherichia coli and Salmonella isolates and analysis of resistance gene structure in E. coli E308 //Journal of global antimicrobial resistance. – 2020. – Т. 21. – С. 420-426.
4. Yang Q. E. et al. Heavy metal resistance genes are associated with bla NDM-1-and bla CTX-M-15-carrying Enterobacteriaceae //Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2018. – Т. 62. – № . 5. – С. e02642-17.
5. Salam L. B. Unravelling the antibiotic and heavy metal resistome of a chronically polluted soil //3 Biotech. – 2020. – Т. 10. – № . 6. – С. 1-23.
6. Mindlin S. et al. Resistance of permafrost and modern Acinetobacter lwoffii strains to heavy metals and arsenic revealed by genome analysis //BioMed research international. – 2016. – Т. 2016.
7. Andrade L. N. et al. Multidrug-resistant CTX-M-(15, 9, 2)-and KPC-2-producing Enterobacter hormaechei and Enterobacter asburiae isolates possessed a set of acquired heavy metal tolerance genes including a chromosomal sil operon (for acquired silver resistance) //Frontiers in microbiology. – 2018. – Т. 9. – С. 539.
8. Zhou Q. et al. The response of copper resistance genes, antibiotic resistance genes, and intl1/2 to copper addition during anaerobic digestion in laboratory //Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2021. – Т. 210. – С. 111822.
9. Dweba C. C., Zishiri O. T., El Zowalaty M. E. Isolation and molecular identification of virulence, antimicrobial and heavy metal resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus //Pathogens. – 2019. – Т. 8. – № . 2. – С. 79.
10. Chen S. et al. Heavy metal induced antibiotic resistance in bacterium LSJC7 //International journal of molecular sciences. – 2015. – Т. 16. – № . 10. – С. 23390-23404.