



MOLECULAR ASPECTS OF BACTERIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ БАКТЕРІЙ ДО АНТИБІОТИКІВ

Polishchuk N.M. / Поліщук Н.М.

ORCID: 0000-0002-9791-5818

s.m.s., as. prof. / к.мед.н., доцент

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue 26, 69035

Запорізький державний медичний університет,

Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, 69035

Matylonok T.Yu. / Матильонок Т. Ю.

ORCID: 0000-0002-5551-1954

assistant / асистент

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Maiakovskiyi avenue 26, 69035

Запорізький державний медичний університет,

Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, 69035

Kyryk D.L. / Кирик Д.Л.

d.m.s., prof. / д.мед.н., професор

ORCID: 0000-0001-8521-3782

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Dorohozhytska 9, 04112

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,

Київ, Дорогожицька, 9, 04112

Alimenko Yu.L. / Аліменко Ю.Л.

Bacteriologist of the highest category / лікар-бактеріолог вищої категорії

Subdivision "Zaporizhzhia city department State Institution" Zaporizhzhia regional laboratory

center of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Recordna str., 25, 6900.

Відокремлений підрозділ "Запорізький міський відділ ДУ "Запорізький обласний

лабораторний центр МОЗ України", Запоріжжя, вул. Рекордна, 25, 69000.

Анотація. Антибіотикорезистентність є однією з найважливіших медичних проблем сьогодення, яку Всесвітня організація охорони здоров'я вважає глобальною загрозою здоров'ю населення. Згідно літературних даних, серйозну проблему для медичних закладів складають бактерії групи ESKAPE: *Enterococcus faecium et faecium* (резистентні до ванкоміцину), *Staphylococcus aureus* (резистентні до метициліну), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, яким властиве формування багатоповіркових біоплівків з низькою проникністю матриксу. Процес формування біоплівків контролює сигнальна система *Quorum sensing*, яка, в свою чергу, контролює синтез токсинів і ферментів. Фенотипи ванкоміцинрезистентних ентерококів (*VapA*, *VapB*) володіють генами, що входять до складу транспозону *Tn 1546*, який може переміщуватись з хромосомної ДНК у плазмиди і передаватись метицилінрезистентним *S.aureus*, що призводить до утворення більш агресивних штамінів MRSA. Резистентність до β -лактамних антибіотиків представників родини *Enterobacteriales* пов'язана із здатністю цих мікроорганізмів продукувати β -лактамази та карбапенемази. Не менш важливою проблемою стає формування стійкості бактерій до аміноглікозидів через наявність аміноглікозидмодифікуючих ферментів, та до макролідів, резистентність до яких обумовлена набуттям бактеріями модифікацій мішені. Для ефективної боротьби з антибіотикорезистентністю необхідно створити умови для вивчення і отримання нових фактичних даних про механізми формування стійкості до АБ.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, біоплівка, система *Quorum sensing*, β -лактамази, карбапенемази, ПЛР-РЧ.



Вступ.

Протягом останніх десятиліть проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків (АБ) знаходиться у центрі уваги всієї медичної спільноти через розвиток багаточисленних ускладнень при лікуванні хворих, що призводять до збільшення курсу антибіотикотерапії, витрат на лікування та високим показникам смертності. Однією з причин розвитку антибіотикорезистентності являється безконтрольне та надмірне використання антибіотиків в медицині, ветеринарії, сільському господарстві і тваринництві. Згідно звіту Експертної комісії по боротьбі з антибіотикорезистентністю (США) в світі щорічно використовується 73 млрд. разових доз що дорівнює 300 тис. тон АБ [1]. Доведено, що виникнення антибіотикостійкості є формою еволюції бактерій в умовах постійного інтенсивного пресингу АБ, який призводить до появи нових «агресивних» форм і розповсюдженню резистентності серед мікроорганізмів. За даними 2019 р. в країнах Європейського Союзу та в Європейській економічній зоні щорічно фіксують близька 2,5 млн. нових випадків інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, з яких 17% викликані резистентними до АБ бактеріями, що у 8% випадків призводять до смерті хворого [2]. Стійкість бактерій до антибіотиків призводить до багаточисленних соціально-економічних наслідків для всього світу, тому сьогоденним завданням є розроблення ефективних стратегій стримування резистентності. Так, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2015 р. затвердила «Глобальний план дій щодо стримування розповсюдження стійкості до антимікробних препаратів». В 2019 р. Кабінет Міністрів України затвердив «Національний План дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів» [3]. ВООЗ у 2020 р. назвала проблему антибіотикорезистентності однією з десяти глобальних загроз здоров'ю населення, що стоять перед людством [4]. У зв'язку з вище означеним, вважаємо, що аналіз механізмів резистентності бактерій до АБ має край важливе значення і дозволяє більш роздумливо підходити до проведення етіотропної терапії бактеріальних інфекцій та епідеміологічного моніторингу.

Мета дослідження.

Пошук та узагальнення наукових даних щодо проблеми виникнення механізмів резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Для реалізації мети використовували систематичні огляди за допомогою електронно-пошукової системи PubMed, Clinical Trials.

Результати.

Впровадження в клінічну практику антибіотиків розпочалось з 1928 р., з відкриття пеніциліну Олександром Флемінгом. Вже у 1940 р., ще до широкого використання пеніциліну в клінічній практиці, світ зіткнувся з першими випадками резистентності у штамів *Staphylococcus* spp. [5, 6]. У 1945 р. на врученні Нобелівської премії Олександр Флемінг сказав: «...В лабораторних умовах можна легко зробити мікроби стійкими до пеніциліну, використовуючи концентрації, які не здатні убити їх ... цього варто остерігатися в тілі людини...» [5]. Виникнення стійкості мікроорганізмів до АБ невпинно поширюється, особливо серед умовно-патогенних бактерій, які здатні



формувати багат шарові біоплівки з низькою проникністю матриксу завдяки чому терапевтичні концентрації АБ не досягають середини біоплівки, а бактерії витримують дію антибактеріального препарату у дозах, що перевищують мінімальну подавляючу концентрацію у 500-1000 разів [7,8]. Компоненти матриксу (полісахариди, білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти) не тільки надають стабільність об'ємній структурі біоплівки, а й беруть участь у процесах адгезії та обміну поживних речовин. Відомо, що вірулентність бактерій в цих структурах регулюється системою Quorum sensing (QS), яка контролює процес формування біоплівки, синтез токсинів і ферментів. Доведено, що сигнальна система QS складається з автоіндуктору (низькомолекулярний регулятор) та рецепторного регуляторного білку, комплексна дія яких забезпечує внутрішньовидову, міжвидову комунікацію, а також, взаємодію з клітинами організму людини, що в свою чергу забезпечує виживання бактерій в умовах дії АБ. В свою чергу, низький рівень O_2 , низька рН та високий рівень CO_2 в біоплівці обумовлюють стимулюючий вплив сигнальної системи загальної стресової відповіді QS (SOS-відповідь), що призводить до утворення клітин зі сповільненим метаболізмом, так званих, персистерів з генотипом, який відповідає батьківському. Постійна присутність персистерів у біоплівках забезпечує довготривале збереження клітинної популяції в біоплівці в умовах антибіотикотерапії [8]. Найрозповсюдженішими мікроорганізмами, здатними утворювати багатопверхневі біоплівки, є бактерії, що приналежать до групи ESKPE, а саме, ванкоміцинрезистентні *Enterococcus faecalis et faecium* (VRE), метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), ентеробактерії, що продукують β -лактамази розширеного спектру (ESBL), а також, грамнегативні мікроорганізми, що не ферментують глюкозу – *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Саме вони, згідно даних ВООЗ, внесені до списку пріоритетних збудників захворювань для наукових досліджень і розробок в області створення нових антибіотиків через їх здатність швидкого формування антибіотикостійкості, здатності швидко розповсюджувати гени резистентності та можливості викликати спалахи інфекції, обумовленої медичним втручанням [9].

Останніми роками розповсюдженість штамів ентерококів, стійких до ванкоміцину, набуває розмах епідемії. Описано шість фенотипів стійкості до ванкоміцину (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE и VanG), з яких найбільше клінічне значення має VanA і VanB, що входять до складу транспозону Tn 1546 і характеризують високий рівень резистентності до ванкоміцину [10, 11].

Штами ентерококів, що демонструють фенотип А або В замість дипептиду D-Ala–D-Ala, що входить до складу дисахарид-пентапептиду – попередника пептидоклікану, виявляють дипептид D-Ala–D-Lac, афінність якого до глікопептидів різко знижена. В свою чергу, транспозон Tn 1546 може переміщуватись з хромосомної ДНК у плазмиди та передаватись чутливим мікроорганізмам, наприклад, метицилінрезистентним штамам *S. aureus* (MRSA), що мають у своєму геномі хромосомний ген *mecA*, кодує синтез пеніцилін зв'язуючого протеїну (ПЗБ-2') із зниженою спорідненістю до β -лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів) [12, 13,



14, 15]. Наявність такої комбінованої резистентності робить стафілококів більш агресивними, які являють собою епідеміологічну небезпеку для лікувальних закладів охорони здоров'я.

Поряд із резистентними стафілококами та ентерококами, вкрай негативний вплив на здоров'я людства мають ентеробактерії, які проявляють стійкість до β -лактамних антибактеріальних препаратів. На сьогодні, особлива увага акцентована на таких збудниках, як *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *E. coli*, які здатні до продукування β -лактамаз і руйнування β -лактамного кільця антибіотика. Описано 4 класи β -лактамаз (А, В, С, D), які включають більш ніж 2000 видів ферментів, що відрізняються між собою за будовою свого активного центру, гомологією амінокислотної послідовності, генетичною локалізацією (хромосомна або/та плазмідна), чутливістю до дії інгібіторів, ферментативною стабільністю, а також, за субстратною специфічністю [16].

Класи β -лактамаз А, С та D поєднують ферменти з залишком серину в активному центрі і припускається, що вони еволюціонували в результаті селективного пресингу продукуючих деякими бактеріями β -лактамних АБ в ґрунтових екосистемах із бактеріальних пеніцилінзв'язуючих білків [17].

Гени бактерій, які кодують найрозповсюдженіші ферменти молекулярного класу А – TEM, SHV, CTX-M що відносяться до β -лактамаз розширеного спектру дії (БЛРС, ESBL), відзначаються високою частотою мутацій, які значно розширюють спектр резистентності до цефалоспоринів I–IV поколінь та обумовлюють стійкість до інгібіторів серинових β -лактамаз [18]. За даними авторів, після першого виявлення плазмідної лактамази TEM-1 в клітинах *E. coli* (1965р.), буквально впродовж декількох років був виявлений фермент TEM-2, який відрізнявся від попередника однією амінокислотою мутацією Gln39Lys, та TEM-3 з поєднаними мутаціями Gln39Lys і новою заміною Glu104Lys, що призвело до здатності гідролізувати грамнегативними бактеріями пеніциліни і цефалоспорини. На сьогодні описано 200 β -лактамаз TEM-типу, які широко розповсюджені серед грамнегативних мікроорганізмів [16]. Кількість похідних ферменту SHV-1, який поділяє 68 амінокислот з TEM-1 і має з ним аналогічну загальну структуру, за даними 2016 року, складає 189 алельних варіантів, які обумовлюють резистентність до карбапенемів та цефалоспоринів [19]. CTX-M тип, що включає 170 β -лактамаз, ідентифіковано у бактерій групи ESKAPE, включаючи *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *Enterobacter*. Всі β -лактамази CTX-M проявляють високу активність до цефотаксиму, цефтріаксону та, в наслідок амінокислотних мутацій P167T/S і D240G, можуть проявляти високу активність до цефтазидиму [18, 17].

Також, відомими сериновими ферментами класу А є β -лактамази GES, SME, KPC, IMI / NMC-A, SFC, які демонструють карбапенемазну активність. При цьому, відомо більше 30 варіантів ферменту GES, які відрізняються між собою однією-трьома амінокислотними замінами і виявляються у *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* spp; п'ять варіантів SME, що ідентифікуються у *S. marcescens*; більше 40 різних варіантів KPC, які



дуже часто виявляються в поєднанні з лактамазами В і D класів і визначаються у представників родини *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* [20, 21, 22, 23, 24]. Група ферментів ІМІ / NMC-A (імпенемаза / неметалокарбапенемаза-А) утворюють дві підгрупи – ІМІ та NMC-A відповідно. NMC-A є сериною карбапенемазою здатною гідролізувати пеніциліни, цефалоспоріни вузького спектру і карбапенеми [25]. 17 варіантів ферментів ІМІ відповідають за стійкість до імпенему та ертапенему [26]. Найменш поширена лактамаза SFC (*Serratia fonticola* carbapenemase) міститься в хромосомі лише *S. fonticola* UTAD54 і здатна гідролізувати пеніциліни, цефалоспоріни, азтреонам і карбапенеми [27].

За даними літератури, однією з причин появи антибіотикорезистентності широкого спектру являється поєднання генів β -лактамаз на мультикопійних плазмідах та мутацій в промоторних і атенуаторних ділянках генів, що призводить до збільшення продукції β -лактамаз. За допомогою плазмід гени β -лактамаз передаються між бактеріальними клітинами при внутрішньовидовій, міжвидовій та міжродовій передачі. Бактерії також поєднують механізм гідролітичної інактивації з активним виведенням β -лактамічних АБ із клітини [28, 29].

Також, необхідно зазначити, що такі функціональні групи серинових лактамаз А, як 2br (β -лактамази TEM-30, SHV-10) та 2ber (TEM-50) не інгібуються клавулановою кислотою або тазобактамом, на відміну від груп 2a (PC1), 2b (TEM-1, TEM-2, SHV-1), 2be (TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1); 2c (PSE-1, CARB-3); 2ce (RTG-4); 2e (CepA) [30].

До класу С відносяться хромосомні, не чутливі до традиційних інгібіторів, β -лактамази, які включають декілька важливих ферментів, таких як пеніциліназа та цефалоспориназа. Хромосомнокодуєчий AmpC зазвичай виділяється серед бактерій родини *Enterobacteriaceae* та у *P. aeruginosa* та гідролізує у більшій мірі цефалоспоріни, а ніж пеніциліни. Також, в літературі описано п'ять карбапенемаз, приналежних до даного класу (ACT-1, DNA-1, CMY-2, CMY-10, ADC68), що володіють каталітичною активністю по відношенню до імпенему [31]. Функціональні групи класу С, а саме, 1 (AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1) та 1e (GC1, CMY-37) не інгібуються клавулановою кислотою або тазобактамом [30].

Плазмідні β -лактамази класу D являються самими структурно різноманітними серед серинових β -лактамаз і представлені гідролізуючими оксацилін ферментами (ОХА). Відомо понад 88 варіантів даного типу лактамаз, 60 % яких складають ферменти, що гідролізують карбапенеми [32]. Три функціональні групи цього класу мають варіабельне відношення до інгібування клавулановою кислотою або тазобактамом (2d – ОХА-1, ОХА-10, 2de – ОХА-11, ОХА-15, 2df – ОХА-23, ОХА-48) [30]. Даний клас ферментів характерний у більшості для грамнегативних бактерій, особливо для псевдомонад, ентеробактерій та аценетобактерів [33, 34].

Бактерії, які продукують ферменти класу В (метало- β -лактамази, MBL) проявляють резистентність до усіх β -лактамінів, за винятком азтреонаму. Серед найбільш поширених MBL виділяють 80 різних варіантів імпенемазних



метало- β -лактамаз (IMP), виявлених у *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. cloacae*, 60 варіантів веронської інтегрон-кодуємої метало- β -лактамаз (VIM) штамів *P. aeruginosa*, *P. putida*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, та 20 варіантів метало- β -лактамаз NDM (метало- β -лактамаза Нью-Делі) ізолятів *K. pneumoniae* і *E. cloacae* [35, 26, 36]. Представники двох функціональних груп даного молекулярного класу β -лактамаз не чутливі до інгібування клавулановою кислотою або тазобактамом (3a – IMP-1, VIM-1, SccA, IND-1, 3b – CphA, Sfh-1). [30].

Стійкість до карбапенемів обумовлена декількома механізмами, а саме: розщеплення антибіотика β -лактамазами; генетична модифікація мішені, обумовлена видозміненням мембранних протеїнів, з якими могли б взаємодіяти карбапенеми; модифікація поринів D, через які зазвичай карбапенеми потрапляють в цитоплазму бактерії (характерно у більшості випадків для іміпенему і в меншому ступені для меропенему); активація ефлюксних систем, які можуть виводити антибіотики (передусім ертапенем, але й нерідко меропенем та іміпенем), а також, формування біоплівки [37].

Наразі, особлива увага медичної спільноти зосереджена на розвитку антибіотикорезистентності, пов'язаної з БЛРС, які є мутантними формами β -лактамаз. Складність рутинного виявлення резистентності, пов'язаної із продукцією БЛРС, напружена епідеміологічна ситуація через можливість обміну плазмідами резистентності між штамми, а також множинна лікарська стійкість БЛРС-позитивних ізолятів, вимагають впровадження в практичну мікробіологічну діяльність додаткових методик та сучасних методів досліджень. Найбільш доступними дослідженнями для виявлення продукції БЛРС є фенотипові методи, які засновані на ефекті пригнічення їх активності по відношенню до оксіміно- β -лактамів у присутності клавуланової кислоти [38]. Проте, нажаль, такі фенотипові методи не забезпечують детекції БЛРС у 100% штамів. На сьогодні, єдиним шляхом, який можна обрати для вирішення цієї проблеми, є використання молекулярно-генетичних методів, а саме: полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ), яка дозволяє визначити не тільки наявність генів β -лактамаз, а й виявити в генах мутації, що пов'язані із формуванням антибіотикорезистентності [39].

Вагому небезпеку для пацієнтів складає проблема, пов'язана із формуванням резистентності мікроорганізмів до аміноглікозидів, чи ацетилтрансферази хлорамфеніколу. На сьогодні відомо понад 50 ферментів, здатних до N-ацетилювання, O-фосфолування чи O-нуклеотидилування різних аміноглікозидних антибіотиків [40]. Серед грампозитивних бактерій важливе клінічне значення належить біфункціональному ферменту AAC(6')-APH(2'') що руйнує більшість аміноглікозидів (крім стрептоміцину та спектіноміцину) [41]. Інший механізм резистентності обумовлений появою мутацій в бактеріях, що призводять до зниження проникності клітинної стінки або активному виведенню препарату з мікробної клітини. Не меншу актуальність набуває проблема стійкості до макролідів, пов'язаної із набуттям бактеріями модифікацій мішені. На теперішній час описано 3 різновиди можливих модифікацій: метилування 238 субодиниці рРНК (існує більше 20 кодуєчих



фермент метилазу генів); мутація в 5 домені 238 субодиниці рРНК; мутації в генах рибосомних білків L4 та L22. Крім того, транспортна система бактерій, що кодується *tef*-геном, додатково забезпечує активне виведення макролідів і лінкозамідів [1].

У контексті вище сказаного, виникає питання, які перспективи та наслідки буде мати гуманна медицина у зв'язку з подальшим розвитком антибіотикорезистентності мікроорганізмів? За результатами досліджень ВООЗ прогнозується, що внаслідок швидкого росту та поширення множинної стійкості бактерій до АБ, велика кількість антибактеріальних препаратів першої лінії до 2025 р. будуть не ефективними для лікування бактеріальних інфекцій, а до 2050 р. резистентність мікроорганізмів може стати причиною збільшення смертності пацієнтів на 10 мільйонів випадків щороку. Такі перспективи, в решті-решт, можуть призвести до виникнення ери повного краху боротьби зі збудниками бактеріальних інфекцій. Тому, особливу увагу необхідно приділити молекулярно-генетичним методам дослідження в мікробіологічній практиці, а саме, ПЛР-РЧ. Вивчення генетичних детермінант і мутацій в генах, пов'язаних з антибіотикорезистентністю мікроорганізмів, дає можливість призначати прицільну ефективну антибіотикотерапію. Крім того, ПЛР-результати вивчення генів антибіотикорезистентності можна використовувати з метою проведення протиепідемічних заходів в лікарняних закладах, що будуть спрямовані на своєчасне виявлення джерела інфекцій та переривання механізмів і шляхів передачі збудників. Таким чином, впровадження ряду національних, регіональних та глобальних планів дій спрямованих на боротьбу з антибіотикорезистентністю, а саме: формування стратегії лікування бактеріальних інфекцій, підвищення обізнаності медиків, проведення моніторингу поширення стійкості до АБ, сприяння науковим дослідженням по вивченню молекулярних механізмів стійкості бактерій – стають сьогодні пріоритетним напрямом медичної галузі. Адже формування стійкості бактерій до АБ – це серйозна загроза для світової системи охорони здоров'я, яка потребує прийняття ефективних заходів щодо запобігання розвитку та поширенню резистентності до антибактеріальних препаратів [42].

Узагальнення та висновки.

Впродовж всього існування «ери антибіотиків» мікроорганізми формують нові і нові біохімічні механізми стійкості до АБ та з легкістю передають ці властивості іншим бактеріям, що в свою чергу значно ускладнює проведення лікування бактеріальних інфекцій. Для ефективної боротьби з антибіотикорезистентністю необхідно створити умови для вивчення і отримання нових фактичних даних про механізми формування стійкості до АБ. Оптимальна стратегія боротьби повинна базуватись не тільки на розробці глобальних програм по запобігання поширенню резистентності, а й на розробці і впровадженні в роботу інноваційних форм мікробіологічних досліджень.

Література.

1. Романюк Л.Б. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: актуальність, умови виникнення, шляхи подолання



[Електронний ресурс] / Л.Б. Романюк, Н.Я. Кравець, С.І. Климнюк, В.С. Копча, О.Й. Дронова // Інфекційні хвороби. – 2019. – Т.4. – С. 63-71. – DOI: 10.11603/1681-2727.2019.4.10965

2. Friedrich A.W. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go [Електронний ресурс] / A. W. Friedrich // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2019. – Т.169., №1. – С. 25-30. – DOI: 10.1007/s10354-018-0676-5

3. Vrynchanu N.O. The problem of resistance of microorganisms—challenge to humanity [Електронний ресурс] / N.O. Vrynchanu, T.A. Bukhtiarova // Farmatsevychnyi zhurnal. – 2021. – №1. – С. 57-71. – Режим доступу: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.07>

4. Antimicrobial resistance. World Health Organization. 2020. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>.

5. Перцева Т.А. Челлендж по антимікробної резистентності в пульмонології як основа таргетної і безпечної антибактеріальної терапії ІНДП [Електронний ресурс] / Т.А. Перцева // Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції «Безпека пацієнтів в Україні: стан і шляхи її покращення» (6-7 червня 2017 року). – Дніпро: ДП «НВЦ «Пріоритети», 2017. – С. 20-22. – Режим доступу: <http://repo.dma.dp.ua/2387/>

6. Ефименко Т.А. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий [Електронний ресурс] / Т.А. Ефименко, Л.П. Терехова, О.В. Ефременкова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т.64, №. 5-6. – С. 64-68. – DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10033

7. Маталыгина О. А. Антибиотикорезистентность как широкий и многогранный биологический феномен [Електронний ресурс] / О. А. Маталыгина // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т.5., №.3. – С. 39-44. – Режим доступу: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2465/2464>

8. Вринчану Н.О. Біоплівки. Сучасний стан і перспективи антимікробної терапії [Електронний ресурс] / Н.О. Вринчану, Д.М. Дудікова, Н.І. Гринчук, В.В. Недашківська // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2019. – Т.13., №.5. – С. 311-321. – Режим доступу: <https://www.pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/24>

9. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization. 2017. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

10. Sadowy E. Mobile genetic elements beyond the VanB-resistance dissemination among hospital-associated enterococci and other Gram-positive bacteria [Електронний ресурс] / E. Sadowy // Plasmid. – 2021. – Volume 114. – С. 102558. DOI: 10.1016/j.plasmid.2021.102558

11. Wardal E. Diversity of plasmids and Tn1546-type transposons among VanA Enterococcus faecium in Poland [Електронний ресурс] / E. Wardal, A. Kuch, I. Gawryszewska, D. Żabicka, W. Hryniewicz, E. Sadowy // European Journal of



Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2017. – Т. 36, №2. – С.313-328.
Publ. DOI: [10.1007/s10096-016-2804-8](https://doi.org/10.1007/s10096-016-2804-8)

12. Siever DM Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006 [Электронный ресурс] / DM Siever, JT Rudrik, JB Patel, LC McDonald, MJ Wilkins, JC Hageman // Clin Infect Dis. – 2008. – Т.46(5). – С.668–674. – DOI: [10.1086/527392](https://doi.org/10.1086/527392).

13. Gardete S. Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus [Электронный ресурс] / S. Gardete, A. Tomasz // Clin Invest. – 2014. –Т.124(7). – С.2836-2840. – DOI: [10.1172/JCI68834](https://doi.org/10.1172/JCI68834).

14. McGuinness W.A. Focus: infectious diseases: vancomycin resistance in Staphylococcus aureus [Электронный ресурс] / McGuinness W.A., Malachowa N., DeLeo F.R. // The Yale journal of biology and medicine. – 2017. – Т. 90., №. 2. – С. 269-281. – Режим доступа:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482303/>

15. Кениксфест Ю.В. Анализ ретроспективных данных результатов микробиологического обследования больных атопическим дерматитом [Электронный ресурс] / Ю.В. Кениксфест, М.М. Кохан, Е.И. Стукова, Л.И. Юровских // Consilium Medicum. Дерматология. – 2016. – Т. 1. – С. 10-15. – Режим доступа: http://dermatology.con-med.ru/upload/iblock/0a3/dermal_2016_2.pdf

16. Grigorenko V.G. Bacterial TEM-type serine beta-lactamases: structure and analysis of mutations [Электронный ресурс] / V.G. Grigorenko, M.Yu. Rubtsova, I.V. Uporov, I.V. Ishtubaev, I.P. Andreeva, D.S. Shcherbinin, A.V. Veselovsky, A.M. Egorov // Biomeditsinskaya Khimiya. – 2017. – Т.63, №.6. – С. 499-507. – DOI: [10.18097/pbmc20176306499](https://doi.org/10.18097/pbmc20176306499)

17. Santajit S. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens [Электронный ресурс] / S. Santajit, N. Indrawattana // BioMed research international. – 2016. – Т. 2016. – С.1-9. – DOI: [10.1155/2016/2475067](https://doi.org/10.1155/2016/2475067)

18. Уляшова М.М. Скрининг бактериальных генов, ответственных за устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, с использованием микрочипов с ферментативной детекцией [Электронный ресурс] / М.М. Уляшова, Г.В. Преснова, Ю.И. Поболелова, А.А. Филиппова, А.М. Егоров, М.Ю. Рубцова // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2016. – Т. 57, №. 4. – С. 245-252. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-bakterialnyh-genov-otvetstvennyh-za-ustoychivost-k-beta-laktamnym-antibiotikam-s-ispolzovaniem-mikrochipov-s-fermentativnoy/viewer>

19. Liakopoulos A A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: Neglected yet ubiquitous [Электронный ресурс] /A. Liakopoulos, D. Mevius, D. Ceccarelli // Front Microbiol. – 2016. – Т.7. – С.1374. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01374>

20. Piccirilli A. P174E substitution in GES-1 and GES-5 β -lactamases improves catalytic efficiency toward carbapenems [Электронный ресурс] / A. Piccirilli, P.S. Mercuri, M. Galleni, M. Aschi, A. Matagne, G. Amicosante, M. Perilli // Antimicrob Agents Chemother. – 2018. – Т.62, №5. – e01851-17. – DOI: [10.1128/AAC.01851-17](https://doi.org/10.1128/AAC.01851-17)



21. Iovene M.R. First Italian outbreak of VIM-producing *Serratia marcescens* in an adult polyvalent intensive care unit, August-October 2018: A case report and literature review [Электронный ресурс] / M.R. Iovene, V. Pota, M. Galdiero, et al. // *World J Clin Cases*. – 2019. – Т.7, №21. – С.3535-3548. – DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3535

22. Niu S. A ceftazidime-avibactam-resistant and carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain harboring blaKPC-14 isolated in New York City [Электронный ресурс] / S. Niu, K.D. Chavda, J. Wei, C. Zou, S.H. Marshall et al. // *mSphere*. – 2020. – Т.5, №4. – e00775-20. – DOI:10.1128/mSphere.00775-20

23. Bonnin R.A. Detection of GES-5 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a newcomer in France [Электронный ресурс] / R.A. Bonnin, A.B. Jousset, N. Urvoy, L. Gauthier, L. Tlili, E. Creton, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2017. – Т.61, №3. – e02263-16. – DOI:10.1128/AAC.02263-16

24. Brouwer MSM. Novel carbapenemases FLC-1 and IMI-2 encoded by an *Enterobacter cloacae* complex isolated from food products [Электронный ресурс] / MSM Brouwer, KHME. Tehrani, M. Rapallini, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Т.63, №6. – e02338-18. – DOI: 10.1128/AAC.02338-18

25. Antonelli A. Characterization of a novel putative Xer-dependent integrative mobile element carrying the bla(NMC-A) carbapenemase gene, inserted into the chromosome of members of the *Enterobacter cloacae* complex [Электронный ресурс] / A. Antonelli, MM. D'Andrea, V. Di Pilato, et al. // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2015. – Т.59, №10. – 6620-6624. – DOI: 10.1128/aac.01452-15

26. Sawa T. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance [Электронный ресурс] / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama // *J intensive care*. – 2020. – Т.8, №13. – DOI: 10.1186/s40560-020-0429-6

27. Henriques I. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54 [Электронный ресурс] / I. Henriques, A. Moura, A. Alves, MJ Saavedra, A. Correia // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2004. – Т.48, №6. – С.2321-2324. – DOI: 10.1128/AAC.48.6.2321-2324.2004

28. Землянко О.М. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам [Электронный ресурс] / О.М. Землянко, Т.М. Рогоза, Г.А. Журавлева // *Экологическая генетика*. – 2018. – Т.16, №3. – С.4-17. – DOI: 10.17816/ecogen1634-17

29. Габриэлян Н.И. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций [Электронный ресурс] / Н.И. Габриэлян, С.О. Шарапченко, О.В. Кисиль, В.Г. Кормилицина, И.В. Драбкина и др. // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т.92, №11. – С.110-116. – DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000783

30. Bush K. Updated functional classification of betalactamases [Электронный ресурс] / K. Bush, G.A. Jacoby // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 2010. – Vol. 54. – С.969-976. – DOI:10.1128/AAC.01009-09

31. Jeon J.H. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance [Электронный ресурс] / J.H. Jeon,



J.H. Lee, J.J. Lee, et al. // Int J Mol Sci. – 2015. – Т.16,№5. – С. 9654-9692. – DOI: 10.3390/ijms16059654

32. Smith CA Structural insights into the mechanism of carbapenemase activity of the OXA-48 β -lactamase [Электронный ресурс] / С.А. Smith, N.K. Stewart, M. Toth, S.B. Vakulenko // Antimicrob Agents Chemother. – 2019. – Т.63,№10. – e01202-19. – DOI: 10.1128/AAC.01202-19

33. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gramnegative bacterial infections [Электронный ресурс] / Y. Doi // Clin Infect Dis. – 2019. – Т.69,№7. – С.565-S575. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>

34. Joshi P.R. Co-existence of blaOXA-23 and blaNDM-1 genes of Acinetobacter baumannii isolated from Nepal: Antimicrobial resistance and clinical significance [Электронный ресурс] / PR Joshi, M Acharya, T Kakshapati, U. Leungtongkam, R. Thummeepak, S. Sitthisak // Antimicrob Resist Infect Control. – 2017. – Т.6,№21. – DOI: 10.1186/s13756-017-0180-5

35. Lowe C.F. The brief case: IMP, the uncommonly common carbapenemase [Электронный ресурс] / C.F. Lowe, N. Matic, S. Champagne, M.G. Romney, V. Leung, G. Ritchie // J Clin Microbiol. – 2020. – Т.58, №4. – e01094-19. – DOI: 10.1128/JCM.01094-19

36. Zmarlicka M. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics [Электронный ресурс] / M. Zmarlicka, M. Nailor, D. Nicolau // Infect Drug Resist. – 2015. – Т.8. – С.297-309. – DOI:10.2147/IDR.S39186

37. Пилипенко М.М. Поєднання карбапенемрезистентності та колістинрезистентності збудників тяжких грамнегативних нозокоміальних інфекцій: перші ознаки настання постантибіотичної ери [Електронний ресурс] / М.М. Пилипенко, Т.В. Овсієнко, М.В. Бондар // Медицина неотложных состояний. – 2019. – №.2(97). – С.54-62. – DOI: 10.22141/2224-0586.2.97.2019.161643

38. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890 – 2004 г.) [Электронный ресурс]. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306-359 – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>

39. Шагинян, И.А. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций [Электронный ресурс] / И.А. Шагинян // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т.2,№ 3. – С. 82-95 – Режим доступа: <https://smac-journal.ru/publication/2000/3/smac-2000-t02-n3-p082/smac-2000-t02-n3-p082.pdf>

40. Белая Я.С. Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов в современном мире [Электронный ресурс] / Я.С. Белая, В.О. Лемешевский // Тези доповідей ХХ міжнародної наукової конференції «Сахаровські читання 2020 року: екологічні проблеми ХХІ століття» (21-22 травня 2020р.). – м.Мінськ: ІВЦ Мінфіна, 2020. – С.24-26. – DOI:10.46646/SAKH-2020-2-24-26.

41. Полякова Е.М. Распространенность генов аминогликозидомодифицирующих ферментов Staphylococcus aureus, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией [Электронный ресурс] /



Е.М. Полякова, А.Б. Гурбанова, Д.В. Лабутин, С.А. Божкова, Е.М. Гордина // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №1. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30483>

42. Устойчивость к антибиотикам: учет культурных контекстов здоровья при решении глобальной проблемы здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения, 2019 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330028>

References

1. Romanyuk LB, Kravets NY, Klimnyuk SI. [et al.] Antibiotikorezistentnost umovno-patogennykh mikroorganizmiv: aktual'nist, umovi viniknennya, shlyakhi podolannya [Antibiotic resistance of intellectually pathogenic microorganisms: relevance, reason, podolannya paths] // *Infektsionnyye bolezni – Infectious diseases*. 2019. N. 4. P. 63-71
2. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019. Vol. 169. N. 1. P. 25-30.
3. Vrynchanu NO, Bukhtiarova TA. The problem of resistance of microorganisms—challenge to humanity // *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2021. N. 1. P. 57-71.
4. Antimicrobial resistance. World Health Organization. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
5. Pertseva TA. Chellendzh po antimikrobnoy rezistentnosti v pulmonologii kak osnova targetnoy i bezopasnoy antibakterialnoy terapii INDP [Challenge on antimicrobial resistance in pulmonology as the basis for targeted and safe antibacterial therapy of LRTI]. Tezisy dopolnitelnykh tem Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Bezopasnost v Ukraine: strana i dvoryanstvo» (6-7 iyunya 2017 g.) – Abstracts of additional topics of the International Scientific and Practical Conference "Security in Ukraine: Country and Nobility" (June 6-7, 2017). P. 20-22. URL: <http://repo.dma.dp.ua/2387/>
6. Yefimenko TA, Terekhova LP, Yefremenkova OV. Sovremennoye sostoyaniye problemy antibiotikorezistentnosti patogennykh bakteriy [The current state of the problem of antibiotic resistance of pathogenic bacteria] // *Antibiotiki i khimioterapiya – Antibiotics and chemotherapy*. 2019. Vol. 64. N. 5-6. P. 64-68.
7. Matalygina OA. Antibiotikorezistentnost kak shirokiy i mnogogrannyy biologicheskiy fenomen [Antibiotic resistance as a wide and multifaceted biological phenomenon] // *Medsitina: teoriya i praktika – Medicine: theory and practice*. 2020. Vol. 5. N. 3. P. 39-44. URL: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2465/2464>
8. Vrynchanu NO., Dudikova DM., Hrynchuk NI. [et al.] Suchasnyy stan i perspektyvy antymikrobnoy terapiyi [Biofilms. Current state and prospects of antimicrobial therapy] // *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya – Pharmacology and drug toxicology*. 2019. Vol. 13. N. 5. P. 311-321. URL: <https://www.pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/24>
9. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. World Health Organization. 2017. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Sadowy E. Mobile genetic elements beyond the VanB-resistance dissemination among hospital-associated enterococci and other Gram-positive bacteria // *Plasmid*. 2021. N. 114. P. 1-7.
11. Wardal E, Kuch A, Gawryszewska I. [et al.] Diversity of plasmids and Tn1546-type transposons among VanA Enterococcus faecium in Poland // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017. Vol. 36. N. 2. P. 313-328.
12. Siever DM, Rudrik JT, Patel JB. [et al.] Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in the United States, 2002-2006 // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 46. N. 5. P. 668–674.
13. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus // *Clin. Invest*. 2014. Vol. 124. N. 7. P. 2836-2840.
14. McGuinness WA., Malachowa N., DeLeo FR. Focus: infectious diseases: vancomycin



- resistance in *Staphylococcus aureus* // *The Yale journal of biology and medicine*. 2017. Vol. 90. N. 2. P. 269-281. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482303/>
15. Keniksfest YV., Kokhan MM., Stukova YI. [et al.] Analiz retrospektyvnykh danykh rezul'tativ mikrobiologichnogo obstezhennya khvorykh na atopichnyy dermatyt [An analysis of historical data, the results of microbiological studies of patients with atopic dermatitis] // *Consilium Medicum. Dermatolohiya – Consilium Medicum. Dermatology*. 2016. N. 1. P. 10-15. URL: http://dermatology.con-med.ru/upload/iblock/0a3/derma1_2016_2.pdf
16. Grigorenko VG, Rubtsova MY, Uporov IV. [et al.] Bacterial TEM-type serine beta-lactamases: structure and analysis of mutations // *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017. Vol. 63. N. 6. P. 499-507.
17. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens // *BioMed research international*. 2016. Vol. 1-9.
18. Ulyashova MM., Presnova GV., Pobolelova YI. [et al.] Skrining bakterialnykh genov, otvetstvennykh za ustoychivost k beta-laktamnym antibiotikam, s ispolzovaniyem mikrochipov s fermentativnoy detektsiyey [Screening of bacterial genes responsible for resistance to beta-lactam antibiotics using microchips with enzymatic detection] // *Vestnik Moskovskogo universiteta – Bulletin of Moscow University*. 2016. Vol. 57. N. 4. P. 245-252. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-bakterialnyh-genov-otvetstvennyh-za-ustoychivost-k-beta-laktamnym-antibiotikam-s-ispolzovaniem-mikrochipov-s-fermentativnoy/viewer>.
19. Liakopoulos A, Mevius D, Ceccarelli D. A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: Neglected yet ubiquitous // *Front Microbiol*. 2016. N. 7. P. 1-27.
20. Piccirilli A, Mercuri PS, Galleni M. [et al.] P174E substitution in GES-1 and GES-5 β -lactamases improves catalytic efficiency toward carbapenems // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2018. Vol. 62. N. 5. P. 1-11.
21. Iovene MR, Pota V, Galdiero M. [et al.] First Italian outbreak of VIM-producing *Serratia marcescens* in an adult polyvalent intensive care unit, August-October 2018: A case report and literature review // *World J. Clin. Cases*. 2019. Vol. 7. N. 21. P. 3535-3548.
22. Niu S, Chavda KD, Wei J. [et al.] A ceftazidime-avibactam-resistant and carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain harboring blaKPC-14 isolated in New York City // *mSphere*. 2020. Vol. 5. N. 4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32848008/>
23. Bonnin RA, Jousset AB, Urvoy N. [et al.] Detection of GES-5 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*, a newcomer in France // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017. Vol. 61. N. 3. P. 1-4.
24. Brouwer MS, Tehrani KM, Rapallini M. [et al.] Novel carbapenemases FLC-1 and IMI-2 encoded by an *Enterobacter cloacae* complex isolated from food products // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2019. Vol. 63. N. 6. P. 1-6.
25. Antonelli A, Andrea MM, Di Pilato V. [et al.] Characterization of a novel putative Xer-dependent integrative mobile element carrying the bla_{NMC-A} carbapenemase gene, inserted into the chromosome of members of the *Enterobacter cloacae* complex // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015. Vol. 59. N. 10. P. 6620-6624.
26. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance // *J. intensive care*. 2020. Vol. 8. N. 13. URL: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-0429-6>
27. Henriques I, Moura A, Alves A. [et al.] Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54 // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004. Vol. 48. N. 6. P. 2321-2324.
28. Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mekhanizmy mnozhestvennoy ustoychivosti bakteriy k antibiotikam [Mechanisms of multiple resistance of bacteria to antibiotics] // *Ekologicheskaya genetika – Ecological genetics*. 2018. Vol. 16. N. 3. P. 4-17.
29. Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Kisil OV. [et al.] Problema global'nogo razvitiya antibiotikoustoychivosti vzbuditeley nozokomial'nykh infektsiy [The problem of global development of antibiotic resistance of causative agents of nosocomial infections] //



Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic archive. 2020. Vol. 92. N. 11. P. 110-116.

30. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of betalactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. N. 3. P. 969-976.

31. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ. [et al.] Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16(5), 9654-9692.

32. Smith CA, Stewart NK, Toth M. [et al.] Structural insights into the mechanism of carbapenemase activity of the OXA-48 β -lactamase // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019. Vol. 63. N. 10. P. 1-14.

33. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gramnegative bacterial infections // *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 69. N. 7. P. 565-S575.

34. Joshi PR, Acharya M, Kakshapati T. [et al.] Co-existence of blaOXA-23 and blaNDM-1 genes of *Acinetobacter baumannii* isolated from Nepal: Antimicrobial resistance and clinical significance // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2017. Vol. 6. N. 21. P. 1-7.

35. Lowe CF, Matic N, Champagne S. [et al.] The brief case: IMP, the uncommonly common carbapenemase // *J. Clin. Microbiol.* 2020. Vol. 58. N. 4. P. 1-4.

36. Zmarlicka M, Nailor M, Nicolau D. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics // *Infect. Drug. Resist.* 2015. N. 8. P. 297-309.

37. Pilipenko MM, Ovsiyenko TV, Bondar MV. Vozniknoveniye ustoychivosti k karbapenemam i kolistinu pri tyazhelykh gramotritsatel'nykh vnutribol'nichnykh infektsiyakh: pervyye priznaki postantibioticheskoy ery [The emergence of resistance to carbapenems and colistin in severe gram-negative nosocomial infections: the first signs of the post-antibiotic era] // *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy – Medicine of emergency conditions.* 2019. Vol. 2. N. 97. P. 54-62.

38. Guidelines for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs (MUK 4.2 1890 – 2004) // *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 6. N. 4. P. 306-359. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>

39. Shaginyan IA. Rol' i mesto molekulyarno-geneticheskikh metodov v epidemiologicheskoy analize vnutribol'nichnykh infektsiy [The role and place of molecular genetic methods in the epidemiological analysis of nosocomial infections] // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya – Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2000. Vol. 2. N. 3. P. 82-95. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2000/3/cmac-2000-t02-n3-p082/cmac-2000-t02-n3-p082.pdf>

40. Belaya YS., Lemeshevskiy VO. Problema antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov v sovremennom mire [The problem of antibiotic resistance of microorganisms in the modern world]. Tezi dopovidey KHKH mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Sakharovskiye chteniya 2020 goda: ekologicheskkiye problemy XXI veka» – Abstracts of the XX International Scientific Conference "Sakharov Readings in 2020: Environmental Problems of the XXI Century", 2020, May, 24-26.

41. Polyakova YM., Gurbanova AB., Labutin DV. [et al.] Rasprostranennost' genov aminoglikozidomodifitsiruyushchikh fermentov *Staphylococcus aureus*, vydelennykh ot patsiyentov s ortopedicheskoy infektsiyey [The prevalence of genes of aminoglycoside-modifying enzymes of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with orthopedic infection] // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya – Modern problems of science and education.* 2021. N. 1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30483>

42. Antibiotic resistance: integrating cultural contexts of health in addressing the global health challenge. World Health Organization, 2019. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330028/>

Abstract. Antibiotic resistance is one of the most important medical problems today, which the World Health Organization considers a global threat to public health. According to the literature, a serious problem for medical institutions are bacteria of the ESKAPE group: *Enterococcus faecium et faecium* (resistant to vancomycin), *Staphylococcus aureus* (resistant to methicillin), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*



aeruginosa. The process of biofilm formation is controlled by the Quorum sensing signaling system, which, in turn, controls the synthesis of toxins and enzymes. Phenotypes of vancomycin-resistant enterococci (VanA, VanB) with genes are part of the Tn 1546 transposon, which can move from chromosomal DNA to plasmids and be transmitted to methicillin-resistant S.aureus, which leads to the formation of more aggressive strains of MRSA. Resistance to β -lactam AB of members of the family Enterobacterales is associated with the β -lactamases and carbapenemases. No less important is the formation of bacterial resistance to aminoglycosides due to the presence of aminoglycoside-modifying enzymes, and resistance to macrolides, which is caused by bacterial target modifications acquisition. To effectively combat antibiotic resistance, it is necessary to lay the groundwork for studying and obtaining new factual data on the mechanisms of AB resistance formatio.

Key words: antibiotic resistance, biofilm, Quorum sensing system, β -lactamases, carbapenemases, PCR-RT

Стаття відправлена 12.05.2021 р.
Поліщук Н.М.