



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Р. Э. Якубцевич¹, А. В. Лемеш¹, Ю. Ю. Кирячков²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Москва, Россия

Введение. Высокий рост применения антибиотиков в отделениях интенсивной терапии вызывает серьезную обеспокоенность для общественного здравоохранения. Широкое использование антибактериальных препаратов – основной фактор устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам. Рост числа устойчивых бактериальных штаммов в значительной степени вызван образованием новых вариантов генов устойчивости.

Цель. Провести анализ результатов научных исследований, подтверждающих ключевую роль генетической устойчивости бактерий в механизмах развития антибиотикорезистентности.

Материал и методы. Проведен качественный анализ русскоязычных и англоязычных литературных источников, затрагивающих аспекты генетической резистентности микроорганизмов.

Результаты. Установлено, что антибиотикорезистентность у бактерий, достигнутая с помощью мутаций хромосомной ДНК, ведет к значительному росту числа микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, которые становятся нечувствительными к терапии антибиотиками.

Выводы. Растущая распространенность мультирезистентных патогенов представляет собой актуальную проблему для медицины. Генетические механизмы, лежащие в основе бактериальной устойчивости, – ключевой момент антибиотикорезистентности. Ежегодные исследования значительно расширяют знания об известных и предположительно новых генах устойчивости, их мобильности и истории эволюции.

Ключевые слова: генетическая устойчивость, антибиотики, бактериальные штаммы, мутации.

Для цитирования: Якубцевич, Р. Э. Патогенетические механизмы формирования генетической устойчивости к антибиотикам при лечении тяжелых инфекций в интенсивной терапии / Р. Э. Якубцевич, А. В. Лемеш, Ю. Ю. Кирячков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 3. С. 255-262. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-255-262>.

Противомикробные препараты – краеугольный камень лечения для пациентов с тяжелой инфекцией, находящихся в ОАиР [1]. Выбор адекватного противомикробного препарата для стартовой терапии должен осуществляться в зависимости от спектра активности, дозы и частоты введения. В последние годы наблюдается рост микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, которые больше не чувствительны к терапии антибиотиками первой линии (например, устойчивый к метициллину *St. aureus* (MRSA), устойчивые к ванкомицину виды энтерококков и организмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия). Резистентность к антибиотикам увеличивает вероятность того, что эмпирическая терапия будет недостаточной для подавления микроорганизмов, являющихся причиной определенного инфекционного заболевания [1, 2].

Использование антибиотиков в мире в период с 2000 по 2015 гг. возросло на 65%, а материальные затраты на лечение тяжелых инфекций увеличились с 21,1 до 34,8 млрд долларов США. Если все страны продолжат потреблять такое количество антибиотиков, общее использование их в мире увеличится на 15% в период с 2015 по 2030 г. [3].

Бактериальная устойчивость к противомикробным препаратам возникает за счет ряда механизмов:

- изменения проницаемости стенки бактери-

альной клетки, что ограничивает доступ антимикробных препаратов к сайтам-мишеням;

- активного оттока антибиотика из микробной клетки;
- ферментативной модификации антибиотика;
- разложения антимикробного агента;
- модификации мишеней антибиотиков;
- избыточного производства целевого фермента [4].

Механизмы антибиотикорезистентности могут быть достигнуты у микроорганизмов с помощью мутаций хромосомной ДНК, которые изменяют существующие бактериальные белки посредством трансформации. Последняя может создавать мозаичные белки или в результате передачи и приобретения нового генетического материала между бактериями одного или разных видов, или родов [5, 6].

Гены устойчивости к антибиотикам (antibiotic resistance genes (ARG)) бактерий представляют собой новую угрозу в естественной среде. Важно отметить, что эти гены могут передаваться от одной бактерии к другой посредством горизонтального и вертикального переноса, что представляет угрозу для здоровья человека [7]. После того как ARG были приобретены бактериями, антибиотики, используемые для лечения, могут оказаться неэффективными [8].

Гликопептиды. В течение 30 лет после открытия ванкомицина в 1956 г. резистентность

к нему не выявлена среди восприимчивых бактерий, выделенных из материала человека. Однако в Европе с 1986 г. описаны микроорганизмы, устойчивые к ванкомицину или тейкопланину, или к обоим антибиотикам (штаммы родов *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* и *Erysipelothrix*) [9]. Шесть типов устойчивости к ванкомицину были охарактеризованы как на фенотипической, так и на генотипической основе у энтерококков. Пять из этих типов (VanA, B, D, E и G) соответствуют приобретенной устойчивости, один тип (VanC) является внутренним свойством *E. Gallinarum*, *E. Casseliflavus*, *E. flavescens*. Для устойчивости к VanC типу требуются три гена: *vanT* – кодирует VanT-мембранно связанную сериновую рацемазу, которая продуцирует D-Ser. VanC – продукт гена VanC – синтезирует D-Ala-D-Ser, который заменяет D-Ala-D-Ala в поздних предшественниках пептидогликана. VanXYC кодирует белок VanXYC, обладающий активностью как D,D-дипептидазы, так и D,D-карбоксипептидазы, и позволяет гидролиз предшественников, оканчивающихся на D-Ala [10]. Штаммы VanA типа демонстрируют высокие уровни индуцибельной устойчивости как к ванкомицину, так и к тейкопланину, тогда как штаммы VanB типа имеют разные уровни индуцибельной устойчивости только к ванкомицину [11]. Штаммы VanD типа характеризуются конститутивной устойчивостью к обоим гликопептидам [12]. Штаммы типов VanC, VanE и VanG устойчивы к низким уровням ванкомицина, но остаются чувствительными к тейкопланину [13].

Хлорамфениколы. Первым и до сих пор наиболее часто встречающимся механизмом устойчивости бактерий к хлорамфениколам выступает ферментативная инактивация путем ацетилирования препарата через разные типы хлорамфениколацетилтрансферазы (ХАТ). Однако есть также сообщения о других механизмах устойчивости к хлорамфениколам, таких как системы оттока, инактивация фосфотрансферазами, мутации сайта-мишени и барьеров проницаемости [14]. Существует два определенных типа генов, кодирующих ХАТ, которые четко различаются по своей структуре: *catA*, *catB*. К последним генам, которые опосредуют устойчивость к хлорамфениколу, относится ген *cfr* метилазы рРНК, одновременно придающий устойчивость к линкозамидам, оксазолидинонам, плевомутилинам и антибиотикам стрептограмина А и трем генам-экспортерам феникола *floR*, *fexA*, *rexA*, *fexB* [15]. Ген *floR* ограничен грамотрицательными бактериями, а ген *rexA* был идентифицирован в библиотеках клонированной ДНК, выделенной из почвы Аляски. Напротив, ген *fexA* впервые идентифицирован на плазмиде pSCFS2 из *Staphylococcus lentus* и, как было показано, является частью Tn 554-подобного транспозона Tn558. Ген *fexB* выявлен у 2 изолятов *Enterococcus faecium* EFM-1 и *Enterococcus hirae* EH-1. Данный ген кодирует экспортер феникола из 469 аминокислот, организованных в 14 трансмембранных доменах. Ген *fexB* был локализован

на pEFM-1 размером 35 тысяч пар нуклеотидов (п.н.) из *E. faecium* и на pEH-1 размером 25,3 тысячи п.н. из *E. Hirae*, соответственно. Обе плазмиды не были конъюгативными. Установлено, что ген *fexB* встроен практически в одну и ту же генетическую среду размером 14,8 т.п.н. в обеих плаزمиде [15-18]. В 2015 г. выявлен новый ген устойчивости к фениколам – *optrA*. Новый плазмидный ген идентифицировали путем секвенирования цельной плазмиды и последующего клонирования и экспрессии в восприимчивом хозяине *Enterococcus faecalis*. Соответствующая конъюгированная плазмиды pE349, на которой был расположен *optrA*, имела размер 36 331 п.н. и также несла ген-экспортер феникола *fexA* [19]. Исследование, проведенное в период с 2016 по 2019 г., показало, что 35 из 154 изолятов (22,7%), имевших устойчивость к линкозамиду, имели ген устойчивости *optrA* [20].

Полимиксины. Ввиду сокращения терапевтических возможностей лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, клиницисты все чаще используют колистин и полимиксин В. Назначение полимиксиновых противомикробных лекарственных средств было отсрочено в 1970-х гг. из-за сообщений о нефротоксичности и нейротоксичности, но в XXI веке полимиксины снова стали применяться в качестве антибиотиков глубокого резерва против грамотрицательных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [21]. Повторное введение полимиксинов для противомикробной терапии сопровождалось увеличением числа сообщений о резистентности грамотрицательных бактерий. Некоторые бактерии, такие как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, развивают устойчивость к полимиксинам в процессе, называемом приобретенной устойчивостью, тогда как другие бактерии, такие как *Proteus* spp., *Serratia* spp. и *Burkholderia* spp., естественно устойчивы к этим препаратам [22]. Приобретенная устойчивость к полимиксину обычно является результатом модификации полимиксиновой мишени липида А после мутационной активации систем модификации эндогенного липида А. Инактивация гена *mgrB*, который кодирует регулятор отрицательной обратной связи системы передачи сигнала PhoQ/PhoP, оказалась одним из наиболее распространенных мутационных механизмов, ответственных за устойчивость к полимиксину. Изменения в PMRA/PmrB и других систем трансдукции двухкомпонентных сигналов также были идентифицированы как причины устойчивости к полимиксину у *K. pneumoniae* [22-25]. В Китае у штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* идентифицирован плазмидно-опосредованный переносимый ген устойчивости к полимиксину *mcr-1*, вызывающий резистентность путем модификации липида А [27]. Генетическое сравнение линий КРС-КР показало, что нарушение хромосомного гена *mgrB* может быть вызвано транспозицией инсерционной последовательности IS L3, переносимой pKpQIL-подобными плазмидами. Наблюдали как горизонталь-

ную передачу плазмидами, так и вертикальную клональную экспансию устойчивости к колистину [26]. Анализ генома полимиксин-устойчивой *K. pneumoniae* выявил 3792 уникальных гена. ST11 был наиболее распространенным типом (80%). Дополнительно идентифицировали новую повторяющуюся последовательность из 78 последовательных нуклеотидов, кодирующую белок MgrB с 26 аминокислотами в шести штаммах, что может мешать взаимодействию PhoQ [28].

Аминогликозиды. Аминогликозиды – один из ключевых классов противомикробных средств, используемых для лечения грамотрицательных бактериальных инфекций. Хотя известно несколько путей, обеспечивающих устойчивость к аминогликозидным антибиотикам, экзогенно приобретенные 16S рибосомные РНК-метилтрансферазы (16S RMTases) стали основным механизмом высокого уровня устойчивости к большому числу клинически важных аминогликозидов [29]. В 2003 г. первые приобретенные гены 16S RMTase, *armA* и *rmtA* были идентифицированы у *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. С тех пор в клинических изолятах обнаружены другие опосредованные плазмидой гены 16S RMTase (от *rmtB* до *rmtH* и *rpmA*) [30, 31]. Наиболее часто встречающиеся в мире 16S RMTA – *armA* и *rmtB*. В 2019 г. впервые клонированы новые варианты генов *rmtB* (*rmtB4*) и *AME* [32].

Тетрациклины. Тетрациклины – антибиотики широкого спектра действия, часто используемые для лечения многочисленных бактериальных инфекций с момента их открытия и внедрения в качестве клинических агентов в 1940-х годах. Устойчивость часто опосредуется мобильными генами резистентности, которые кодируют один из трех основных механизмов: активный отток, защита рибосомных мишеней или ферментативная деградация [33]. На сегодняшний день известно 62 разных семейства генов устойчивости к тетрациклину (идентичность аминокислотных последовательностей менее 80%), из которых 35 кодируют белки оттока, 13 – белки защиты рибосом и 14 – инактивирующие ферменты [34]. Авторы исследований, опубликованных в 2020 г., используя вероятностные модели, предсказали 1254 уникальных предполагаемых гена устойчивости к тетрациклину, представляющие 195 семейств генов (<70% идентичности аминокислотных последовательностей), из которых 164 семейства ранее не были описаны [35].

Макролиды, линкозамиды и оксазолидиноны. Макролиды, линкозамиды, стрептограммины, кетолиды (полусинтетические производные эритромицина А) и оксазолидиноны (MLSKO (макролидов, линкозамидов, стрептограммина, кетолида и оксазолидинона), хотя и различаются по химическому составу, обычно рассматриваются вместе. Антибиотики MLSKO имеют общие перекрывающиеся сайты связывания на 50S-субъединице рибосомы, в то время как линезолид связывается с 50S субъединицей рибосомы, но на него не влияет метилирование генов *erm*. Антибиотики MLSKO подавляют синтез бел-

ка, связываясь с 50S субъединицей рибосомы и блокируя образование или трансляцию пептидной связи [36]. Существует 3 разных механизма устойчивости к MLSK: *msr* ген, который кодирует активный насос оттока, ген *lun*, кодирующий инактивацию лекарств, и сайт связывания рибосом (метилирование или мутации в пределах 23s гена рРНК, кодируемый *erm* кластер генов (ERMA, *ermB*, ERMC и *ermF*), среди которых ERMA и ERMC – основные гены, отвечающие за устойчивость к MLS у стафилококков. Последняя может быть конститутивной или индуцибельной. ERMA ген расположен на транспозоне Tn554, который имеет вставки сайтов на хромосоме стафилококка. В ген *ermB* переносится транспозоном Tn551. Показано, что ген *ermC* находится на мобильном генетическом элементе плазмиды, размером 3,7 тысячи п.н. [37, 38].

Хинолоны. Три семейства генов связаны с плазмидной резистентностью к хинолонам. Первыми выступают гены *Qnr*, которые кодируют пептиды (около 200 аминокислот в длину), являющиеся частью семейства белков пентапептидных повторов [39, 40, 41]. На сегодняшний день идентифицировано около 100 вариантов *Qnr*, которые были классифицированы, как минимум, на пять отдельных подсемейств. Эти белки гомологичны McbG и MfpA, которые имитируют ДНК. Белки *Qnr*, вероятнее всего, придают устойчивость к хинолонам двумя различными механизмами. Подобно McbG и MfpA, они уменьшают связывание гиразы и топоизомеразы IV с ДНК. Таким образом, эти белки защищают клетки от хинолонов, уменьшая количество доступных ферментов-мишеней на хромосоме. Они также связываются с гиразой и топоизомеразой IV и препятствуют проникновению хинолонов в комплексы расщепления, образованные ферментами [39, 40, 42].

Второй кодируемый плазмидой белок, связанный с устойчивостью к хинолонам, – это *aac* (6')-Ib, *aac* (6')-Ib-cr. Этот белок – вариант аминогликозидацетилтрансферазы, который содержит две специфические точечные мутации – W102R и D179Y. Фермент ацетилюет незамещенный азот пиперазинового кольца C7, который содержится в норфлоксацине и ципрофлоксацине, что снижает активность лекарственного средства. Хотя аминогликозидацетилтрансферазы дикого типа и мутированные способны ацетилировать другие лекарственные средства, только мутированный фермент активен против хинолонов [43, 44].

Третья группа белков устойчивости к хинолонам, кодируемых плазмидами, состоит из насосов оттока. На данный момент идентифицированы три: *OqxAB*, *QerA1* и *QerA2*. В то время как последние два белка были обнаружены при бактериальных инфекциях человека, *OqxAB* встречается почти исключительно при инфекциях животных [45, 46].

β -лактамы. Существует несколько механизмов противомикробной устойчивости к β -лактамам антибиотикам: экспрессия β -лактамаз, в том числе расширенного спектра, плазмид-

опосредованных ферментов AmpC и β -лактамаз, гидролизующих карбапенемы (карбапенемазы). В настоящее время известно более 1150 β -лактамаз, локализованных в хромосомах, плазидах и транспозонах [49]. Помимо образования β -лактамаз, устойчивость также может быть связана с наличием измененных РВР (пенициллин-связывающих белков). Мутации в РВР придают пониженное сродство к β -лактамам, делая антибиотик менее эффективным в нарушении синтеза клеточной стенки. Считается, что РВР – предки встречающейся в природе хромосомно-опосредованной β -лактамазы во многих родах бактерий [47]. Для *St. aureus* устойчивость обеспечивается геном RBP2a. RBP2a кодируется геном *mecA*, который переносится на отдельном мобильном ге-

нетическом элементе (SCC *mec*). RBP2x, RBP2b и RBP1a – основные гены РВР, участвующие в развитии резистентности *St. pneumonia* [48].

Растущая распространенность мультирезистентных патогенов представляет собой огромную проблему для медицины, особенно это актуально для пожилых и иммуносупрессированных пациентов ОАиР. Генетическая резистентность бактериальных штаммов уже сегодня угрожает нашей способности обеспечить адекватный охват антибиотиками критических пациентов ОАиР, причем ожидается, что такие резистентные штаммы станут еще более распространенными и могут в скором времени привести к увеличению летальности от внутрибольничных инфекций.

Литература

- Paterson, D. L. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units / D. L. Paterson // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 8-25. – doi: 10.1097/00003246-200301001-00004.
- Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI) / C. Remschmidt [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114, iss. 50. – P. 852-865 – doi:10.3238/arztebl.2017.0858
- Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015 / Y. Eili [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2018. – Vol. 115, iss. 15. – P. E3463-E3470. – doi :10.1073/pnas.1717295115.
- McDermott, P. F. Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance / P. F. McDermott, R. D. Walker, D. G. White // *Int J Toxicol.* – 2003. – Vol. 22, iss. 2. – P. 135-43. – doi :10.1080/10915810305089.
- Maiden, M. C. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria / M. C. Maiden // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27, suppl. 1. – P. 12-20. – doi: 10.1086/514917.
- Ochman, H. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation / H. Ochman, J. G. Lawrence, E. A. Groisman // *Nature.* – Vol. 405, iss. 6784. – P. 299-304. – doi: 10.1038/35012500.
- Munro, N. Antimicrobial resistance: thinking outside the box AACN / N. Munro // *Adv. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 26, iss. 3. – P. 225-230. – doi: 10.1097/NCI.0000000000000102.
- Antibiotic resistance genes in surface water of eutrophic urban lakes are related to heavy metals, antibiotics, lake morphology and anthropic impact / Y. Yang, C. Xu, X. Cao, H. Lin, J. Wang [et al.] // *Ecotoxicology.* – 2017. – Vol. 26, iss. 6. – P. 831-840. – doi: 10.1007/s10646-017-1814-3.
- Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium* / R. Leclercq [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 319, iss. 3. – P. 157-161. – doi: 10.1056/NEJM198807213190307.
- Reynolds, P. E. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine / P. E. Reynolds, P. Courvalin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, iss. 1. – P. 21-5. – doi: 10.1128/AAC.49.1.21-25.2005.
- Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci / M. Arthur [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 1996. – Vol. 21, iss. 1. – P. 33-44. – doi:10.1046/j.1365-2958.1996.00617.x.
- Depardieu, F. VanD-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 10/96A / F. Depardieu, P. E. Reynolds, P. Courvalin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, iss. 1. – P. 7-18. – doi: 10.1128/aac.47.1.7-18.2003.
- Reynolds, P. E. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine / P. E. Reynolds, P. Courvalin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, iss. 1. – P. 21-5. – doi: 10.1128/AAC.49.1.21-25.2005.
- Murray, I. A. O-Acetyltransferases for chloramphenicol and other natural products / I. A. Murray, W. V. Shaw // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, iss. 1. – P. 1-6. – doi: 10.1128/AAC.41.1.1.
- The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics / K. S. Long [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50, iss. 7. – P. 2500-2505. – doi: 10.1128/AAC.00131-06.
- Novel florfenicol and chloramphenicol resistance gene discovered in Alaskan soil by using functional metagenomics / K. S. Lang [et al.] // *Appl. Environ Microbiol.* – 2010. – Vol. 76, iss. 15. – P. 5321-5326. – doi: 10.1128/AEM.00323-10.
- Kehrenberg, C. Florfenicol-chloramphenicol exporter gene *fexA* is part of the novel transposon Tn558 / C. Kehrenberg, S. Schwarz // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, iss. 2. – P. 813-5. – doi: 10.1128/AAC.49.2.813-815.2005.
- A novel phenicol exporter gene, *fexB*, found in enterococci of animal origin / H. Liu [et al.] // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2012. – Vol. 67, iss. 2. – P. 322-325. – doi: 10.1093/jac/dkr481.
- A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin / Y. Wang [et al.] // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2015. – Vol. 70, iss. 8. – P. 2182-2190. – doi:10.1093/jac/dkv116.
- Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from hospitalized patients in Ireland: high prevalence of the MDR genes *optrA* and *poxtA* in isolates with diverse genetic backgrounds / S. A. Egan [et al.] // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2020. – Vol. 75, iss. 7. – P. 1704-1711. – doi: 10.1093/jac/dkaa075.
- 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria / P. J. Bergen [et al.] // *Curr. Opin. Infect*

- Dis. – 2012. – Vol. 25, iss. 6. – P. 626-33. – doi: 10.1097/QCO.0b013e328358afe5.
22. Olaitan, A. O. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria / A. O. Olaitan, S. Morand, J. M. Rolain // *Front. Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – Art. 643. – doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
 23. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator / A. Cannatelli [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, iss. 11. – P. 5521-5526. – doi:10.1128/AAC.01480-13.
 24. Resistance to Colistin Associated with a Single Amino Acid Change in Protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* Isolates of Worldwide Origin / A. Jayol [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, iss. 8. – P. 4762-4766. – doi: 10.1128/AAC.00084-14.
 25. Heteroresistance to Colistin in *Klebsiella pneumoniae* Associated with Alterations in the PhoPQ Regulatory System / A. Jayol [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – Vol. 59, iss. 9. – P. 2780-2784. – doi:10.1128/AAC.05055-14.
 26. Expansion of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various mgrB mutations giving rise to colistin resistance: the role of ISL3 on plasmids / C. Giordano // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2018. – Vol. 51, iss. 2. – P. 260-265. – doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.011.
 27. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study / Y. Y. Liu [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, iss. 2. – P. 161-168. – doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
 28. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple mgrB gene mutations / K. E. da Silva [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2020. – Vol. 310, iss. 7. – Art. 151448. – doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151448.
 29. Wachino, J. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update / J. Wachino, Y. Arakawa // *Drug Resist. Updat.* – 2012. – Vol. 15, iss. 3. – P. 133-48. – doi: 10.1016/j.drug.2012.05.001.
 30. Galimand, M. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation / M. Galimand, P. Courvalin, T. Lambert // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, iss. 8. – P. 2565-71. – doi: 10.1128/aac.47.8.2565-2571.2003.
 31. Galimand, M. RmtF, a new member of the aminoglycoside resistance 16S rRNA N7 G1405 methyltransferase family / M. Galimand, P. Courvalin, T. Lambert // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, iss. 7. – P. 3960-3962. – doi: 10.1128/AAC.00660-12.
 32. Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates / S. E. Costello [et al.] // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2019. – Vol. 16. – P. 278-285. – doi: 10.1016/j.jgar.2018.10.020.
 33. Nomenclature for new tetracycline resistance determinants / S. Levy [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, iss. 6. – P. 1523-1524. – doi: 10.1128/AAC.43.6.1523.
 34. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance / I. Chopra, M. Roberts // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2001 – Vol. 65, iss. 2. – P. 232-60. – doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.
 35. Comprehensive screening of genomic and metagenomic data reveals a large diversity of tetracycline resistance genes / F. Berglund [et al.] // *Microbial. genomics.* – 2020. – Vol. 6, iss. 11. – P. 1-14. – doi: 10.1099/mgen.0.000455.
 36. Roberts, M. C. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes / M. C. Roberts // *FEMS Microbiology Letters.* – 2008. – Vol. 282, iss. 2. – P. 147-159. – doi:10.1111/j.1574-6968.2008.01145.x.
 37. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes in clinical Staphylococcal isolates / E. S. Cetin [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2008. – Vol. 31, iss. 4. – P. 364-8. – doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.11.014.
 38. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid / S. M. Toh [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 2007. – Vol. 64, iss. 6. – P. 1506-14. – doi:10.1111/j.1365-2958.2007.05744.x.
 39. Characterization of *Pseudomonas* lytic phages and their application as a cocktail with antibiotics in controlling *Pseudomonas aeruginosa* / S. P. Ong [et al.] // *J. Biosci. Bioeng.* – 2020. – Vol. 129, iss. 6. – P. 693-699. – doi: 10.1016/j.jbiosc.2020.02.001.
 40. The antibiotics resistance mechanism and pathogenicity of cold stressed *Staphylococcus aureus* / J. Qiao [et al.] // *LWT.* – 2020. – Vol. 126. – Art. nr. 109274. – doi: 10.1016/j.lwt.2020.109274.
 41. Integration of Fuzzy Matter-Element Method and 3D-QSAR Model for Generation of Environmentally Friendly Quinolone Derivatives / X. Li [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2020. – Vol. 17, iss. 9. – Art. 3239. – doi: 10.3390/ijerph17093239.
 42. Microcontainer Delivery of Antibiotic Improves Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms / S. E. Birk [et al.] // *Adv. Healthc. Mater.* – 2020. – Vol. 9, iss. 10. – Art. 1901779. – doi: 10.1002/adhm.201901779.
 43. A Comprehensive Study of a New 1.75 Hydrate of Ciprofloxacin Salicylate: SCXRD Structure Determination, Solid Characterization, Water Stability, Solubility, and Dissolution Study / I. Nugrahani [et al.] // *Crystals.* – 2020. – Vol. 10, iss. 5. – Art. 349. – doi: 10.3390/cryst10050349.
 44. Kapil, S. Mechanism and challenges associated with adaptation and evolution of drug-resistant bacteria: an overview / S. Kapil, T. Kumar, V. Sharma // *AsPac. J. Mol. Biol. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 28, iss. 2. – P. 1-18. – doi: 10.35118/apjmbb.2020.028.2.01.
 45. Antimicrobial and antileukemic effects: in vitro activity of *Calyptanthus grandifolia* aqueous leaf extract / F. Majolo [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2020. – Vol. 83, iss. 8. – P. 289-301. – doi:10.1080/15287394.2020.1753606.
 46. Benchmark Dose Analysis of DNA Damage Biomarker Responses Provides Compound Potency and Adverse Outcome Pathway Information for the Topoisomerase II Inhibitor Class of Compounds / R. P. Wheeldon [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2020. – Vol. 61, iss. 4. – P. 396-407. – doi:10.1002/em.22360.
 47. Bradford P. A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat / P. A. Bradford // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol. 14, iss. 4. – P. 933-951. – doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
 48. Molecular mechanisms of β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* / R. Hakenbeck [et al.] // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7, iss. 3. – P. 395-410. – doi: 10.2217/fmb.12.2.

49. Bush, K. Updated functional classification of beta-lactamases / K. Bush, G. A. Jacoby // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, iss. 3. – P. 969-76. – doi:10.1128/AAC.01009-09.

References

1. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units. *Crit Care Med.* 2003;31(1):8-25. doi: 10.1097/00003246-200301001-00004.
2. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):858-865. doi: 10.3238/arztebl.2017.0858.
3. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(15):E3463-E3470. doi: 10.1073/pnas.1717295115.
4. McDermott PF, Walker RD, White DG. Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance. *Int J Toxicol.* 2003;22(2):135-43. doi: 10.1080/10915810305089.
5. Maiden MC. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. *Clin Infect Dis.* 1998;27(Suppl 1):12-20. doi: 10.1086/514917.
6. Ochman H, Lawrence JG, Groisman EA. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature.* 2000;405(6784):299-304. doi: 10.1038/35012500.
7. Munro N. Antimicrobial Resistance: Thinking Outside the Box. *AACN Adv Crit Care.* 2015;26(3):225-30. doi: 10.1097/NCI.0000000000000102.
8. Yang Y, Xu C, Cao X, Lin H, Wang J. Antibiotic resistance genes in surface water of eutrophic urban lakes are related to heavy metals, antibiotics, lake morphology and anthropic impact. *Ecotoxicology.* 2017;26(6):831-840. doi: 10.1007/s10646-017-1814-3.
9. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 1988;319(3):157-61. doi: 10.1056/NEJM198807213190307.
10. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(1):21-5. doi: 10.1128/AAC.49.1.21-25.2005.
11. Arthur M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P. Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Mol Microbiol.* 1996;21(1):33-44. doi:10.1046/j.1365-2958.1996.00617.x.
12. Depardieu F, Reynolds PE, Courvalin P. VanD-type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* 10/96A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):7-18. doi: 10.1128/aac.47.1.7-18.2003.
13. Reynolds PE, Courvalin P. Vancomycin resistance in enterococci due to synthesis of precursors terminating in D-alanyl-D-serine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(1):21-25. doi: 10.1128/AAC.49.1.21-25.2005.
14. Murray IA, Shaw WV. O-Acetyltransferases for chloramphenicol and other natural products. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(1):1-6. doi: 10.1128/AAC.41.1.1.
15. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2500-2505. doi: 10.1128/AAC.00131-06.
16. Lang KS, Anderson JM, Schwarz S, Williamson L, Handelsman J, Singer RS. Novel florfenicol and chloramphenicol resistance gene discovered in Alaskan soil by using functional metagenomics. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(15):5321-5326. doi: 10.1128/AEM.00323-10.
17. Kehrenberg C, Schwarz S. Florfenicol-chloramphenicol exporter gene *fexA* is part of the novel transposon Tn558. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2): 813-5. doi: 10.1128/AAC.49.2.813-815.2005.
18. Liu H, Wang Y, Wu C, Schwarz S, Shen Z, Jeon B, Ding S, Zhang Q, Shen J. A novel phenicol exporter gene, *fexB*, found in enterococci of animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2):322-5. doi: 10.1093/jac/dkr481.
19. Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, Zhang R, Li J, Zhao Q, He T, Wang D, Wang Z, Shen Y, Li Y, Feßler AT, Wu C, Yu H, Deng X, Xia X, Shen J. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2182-90. doi: 10.1093/jac/dkv116.
20. Egan SA, Shore AC, O'Connell B, Brennan GI, Coleman DC. Linezolid resistance in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from hospitalized patients in Ireland: high prevalence of the MDR genes *optrA* and *poxtA* in isolates with diverse genetic backgrounds. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1704-1711. doi: 10.1093/jac/dkaa075.
21. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, Li J, Nation RL. 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. *Curr. Opin. Infect Dis.* 2012;25(6):626-33. doi: 10.1097/QCO.0b013e328358afe5.
22. Olaitan AO, Morand S, Rolain J. M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014;5:643. doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
23. Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, Di Pilato V, Arena F, Ambretti S, Gaibani P, Rossolini GM. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5521-6. doi: 10.1128/AAC.01480-13.
24. Jayol A, Poirel L, Brink A, Villegas MV, Yilmaz M, Nordmann P. Resistance to colistin associated with a single amino acid change in protein PmrB among *Klebsiella pneumoniae* isolates of worldwide origin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4762-6. doi: 10.1128/AAC.00084-14.
25. Jayol A, Nordmann P, Brink A, Poirel L. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(5):2780-4. doi: 10.1128/AAC.05055-14.
26. Giordano C, Barnini S, Tsioutis C, Chlebowicz MA, Scoulica EV, Gikas A, Rossen JW, Friedrich AW, Bathoorn E. Expansion of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various mgrB mutations giving rise to colistin resistance: the role of ISL3 on plasmids. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(2):260-265. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.011.
27. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in

- China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
28. da Silva KE, Thi Nguyen TN, Boinett CJ, Baker S, Simionatto S. Molecular and epidemiological surveillance of polymyxin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from Brazil with multiple *mgrB* gene mutations. *Int J Med Microbiol.* 2020;310(7):151448. doi: 10.1016/j.ijmm.2020.151448.
 29. Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):133-48. doi: 10.1016/j.drug.2012.05.001.
 30. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(8):2565-71. doi:10.1128/aac.47.8.2565-2571.2003.
 31. Galimand M, Courvalin P, Lambert T. RmtF, a new member of the aminoglycoside resistance 16S rRNA N7 G1405 methyltransferase family. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3960-2. doi: 10.1128/AAC.00660-12.
 32. Costello SE, Deshpande LM, Davis AP, Mendes RE, Castanheira M. Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methyltransferase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;16:278-285. doi: 10.1016/j.jgar.2018.10.020.
 33. Levy SB, McMurtry LM, Barbosa TM, Burdett V, Courvalin P, Hillen W, Roberts MC, Rood JI, Taylor DE. Nomenclature for new tetracycline resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1523-4. doi: 10.1128/AAC.43.6.1523.
 34. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):232-60. doi: 10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001.
 35. Berglund F, Böhm ME, Martinsson A, Ebmeyer S, Österlund T, Johnning A, Larsson DGJ, Kristiansson E. Comprehensive screening of genomic and metagenomic data reveals a large diversity of tetracycline resistance genes. *Microb Genom.* 2020;6(11):1-14. doi: 10.1099/mgen.0.000455.
 36. Roberts MC. Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;282(2):147-59. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01145.x
 37. Cetin ES, Gunes H, Kaya S, Aridogan BC, Demirci M. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes in clinical staphylococcal isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(4):364-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.11.014.
 38. Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, Mankin AS. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol.* 2007;64(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1365-2958.2007.05744.x.
 39. Ong SP, Azam AH, Sasahara T, Miyanaga K, Tanji Y. Characterization of *Pseudomonas* lytic phages and their application as a cocktail with antibiotics in controlling *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biosci Bioeng.* 2020;129(6):693-699. doi: 10.1016/j.jbiosc.2020.02.001.
 40. Qiao J, Zhu M, Lu Z, Zhao H, Bie X. The antibiotics resistance mechanism and pathogenicity of cold stressed *Staphylococcus aureus*. *LWT.* 2020;126:109274. doi: 10.1016/j.lwt.2020.109274.
 41. Li X, Zhang B, Huang W, Cantwell C, Chen B. Integration of Fuzzy Matter-Element Method and 3D-QSAR Model for Generation of Environmentally Friendly Quinolone Derivatives. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3239. doi: 10.3390/ijerph17093239.
 42. Birk SE, Haagensen JAJ, Johansen HK, Molin S, Nielsen LH, Boisen A. Microcontainer Delivery of Antibiotic Improves Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(10):1901779. doi: 10.1002/adhm.201901779.
 43. Nugrahani I, Tjengal B, Gusdinari T, Horikawa A, Uekusa H. A Comprehensive Study of a New 1.75 Hydrate of Ciprofloxacin Salicylate: SCXRD Structure Determination, Solid Characterization, Water Stability, Solubility, and Dissolution Study. *Crystals.* 2020;10(5):349. doi: 10.3390/cryst10050349.
 44. Kapil S, Kumar T, Sharma V. Mechanism and challenges associated with adaptation and evolution of drug-resistant bacteria: an overview. *AsPac J Mol Biol Biotechnol.* 2020;28(2):1-18. doi: 10.35118/apjmbb.2020.028.2.01.
 45. Majolo F, Bitencourt S, Wissmann Monteiro B, Viegas Haute G, Alves C, Silva J, Pinteus S, Santos RCV, Torquato HFV, Paredes-Gamero EJ, Oliveira JR, De Souza CFV, Pedrosa RFP, Laufer S, Goettert MI. Antimicrobial and antileukemic effects: in vitro activity of *Calyptanthus grandifolia* aqueous leaf extract. *J Toxicol Environ Health A.* 2020;83(8):289-301. doi: 10.1080/15287394.2020.1753606.
 46. Wheeldon RP, Bernacki DT, Dertinger SD, Bryce SM, Bemis JC, Johnson GE. Benchmark Dose Analysis of DNA Damage Biomarker Responses Provides Compound Potency and Adverse Outcome Pathway Information for the Topoisomerase II Inhibitor Class of Compounds. *Environ Mol Mutagen.* 2020;51(4):396-407. doi: 10.1002/em.22360.
 47. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001;14(4):933-51. doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
 48. Hakenbeck R, Brückner R, Denapate D, Maurer P. Molecular mechanisms of β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Future Microbiol.* 2012;7(3):395-410. doi: 10.2217/fmb.12.2.
 49. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF GENETIC RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN TREATMENT OF SEVERE INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS

R. E. Yakubtsevich¹, A. V. Lemesh¹, Yu. Yu. Kiryachkov²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Background: The dramatic rise in antibiotic consumption in intensive care units is a major public health concern. A widespread use of antibacterial drugs is the main factor in the resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics. The increase in the number of resistant bacterial strains is largely due to the formation of new variants of resistance genes.

Purpose: To analyze the results of scientific studies confirming the key role of bacterial genetic resistance in the mechanisms of antibiotic resistance development.

Material and methods. A qualitative analysis of the Russian-language and English-language literature sources concerning the aspects of the genetic resistance of microorganisms has been carried out.

Results: It has been found out that antibiotic resistance in bacteria achieved by mutations in the chromosomal DNA leads to a significant increase in the number of multidrug-resistant microorganisms that become insensitive to antibiotic therapy.

Conclusion: The growing prevalence of multidrug-resistant pathogens presents an urgent medical problem. The genetic mechanisms underlying bacterial resistance are key to antibiotic resistance. Annual research significantly expands knowledge about known and presumably new resistance genes, their mobility and evolutionary history.

Keywords: Genetic resistance, antibiotics, bacterial strains, mutations.

For citation: Yakubtsevich RE, Lemesh AV, Kiryachkov JJ. Pathogenetic mechanisms of formation of genetic resistance to antibiotics in the treatment of severe infections in intensive therapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(3):255-262. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-255-262>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах/About the authors

*Якубцевич Руслан Эдуардович/Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Лемеш Антон Викторович/Lemesh Anton, e-mail: anton_lemesh@mail.ru

Кирячков Юрий Юрьевич/Kiryachkov Jury, e-mail: kirychyu@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5113-199X

* – автор, ответственный за переписку/corresponding author

Поступила / Received: 11.01.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.05.2021