

РАЗДЕЛ IV. ОБЗОРЫ

УДК 579.842.1/2:615.015.8

АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE И ПУТИ ЕЁ ПРЕОДОЛЕНИЯ

*T. B. Артюх: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7368-0623>,
E. A. Сидорович: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9829-0453>,
О. И. Случич*

Учреждение образования «Гродненский государственный
медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

ASPECTS OF BACTERIAL RESISTANCE OF THE ENTEROBACTERIACEAE FAMILY AND WAYS TO OVERCOME IT

*T. V. Artyukh: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7368-0623>,
E. A. Sidorovich: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9829-0453>,
O. I. Sluchich*

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Реферат.

Проблема устойчивости к антибактериальным препаратам представляет собой глобальную угрозу для здоровья и развития.

Цель исследования: по данным литературы рассмотреть основные аспекты формирования и распространения резистентности энтеробактерий к антибактериальным препаратам, в том числе их способность к образованию биопленки, а также возможные пути преодоления устойчивости планктонных форм бактерий и биопленок.

Материал и методы исследования. Проведен анализ русскоязычных и англоязычных источников, наиболее полно отражающих вопросы формирования и распространения резистентности энтеробактерий к антибактериальным препаратам.

Результаты исследования. В работе представлены основные аспекты формирования и распространения

резистентности энтеробактерий к антибактериальным препаратам, в том числе способность к образованию биопленки. Рассмотрены возможные подходы и пути преодоления устойчивости планктонных форм бактерий и биопленок.

Выводы. Для представителей семейства *Enterobacteriaceae* характерен рост резистентности к антибактериальным препаратам благодаря разнообразию механизмов. Понимание механизмов лекарственной устойчивости в биологических системах и их обсуждение поможет выработать стратегии повышения эффективности антибактериальных препаратов и разработки лекарств нового поколения, в том числе с высоким потенциалом действия на микробные биопленки.

Ключевые слова: энтеробактерии, биоплёнки, резистентность, антибиотикорезистентность.

Abstract.

Antimicrobial resistance is a global threat to health and development.

Objective: is to consider the main aspects of the formation and spread of enterobacteriaceae's resistance to antibacterial drugs, including their ability to form biofilms, as well as possible ways to overcome the resistance of planktonic forms of bacteria and biofilms according to the literature data.

Material and methods. We performed the analysis of Russian and English literature sources which most fully reflecting the formation and spread of resistance of enterobacteriaceae to antibacterial drugs.

Results. In research presented the main aspects of the formation and spread of enterobacteria antibiotic resistance, including the ability to form biofilms. Possible ways to overcome the resistance of planktonic forms of bacteria and biofilms are considered.

Conclusions. Representatives of the *Enterobacteriaceae* family are characterized by increased resistance to antibacterial drugs due to a variety of mechanisms. Understanding the mechanisms of drug resistance in biological systems and discussing them will help to develop strategies for increasing the effectiveness of antibacterial drugs and to invent new generation drugs, including those with a high potential for action on microbial biofilms.

Key words: enterobacteria, biofilms, resistance, antibiotic resistance.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, проблема устойчивости к противомикробным препаратам представляет собой глобальную угрозу для здоровья и развития. Формирование микроорганизмами устойчивости к антибактериальным препаратам (далее – АБП) является неизбежным следствием адаптации и естественным биологическим ответом на активное использование антибиотиков, которые создают селективное давление, способствующее выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов [23, 34]. Пандемия COVID-19 также оказала влияние на использование АБП по всему миру.

Количество исследований на тему антибиотикорезистентности стремительно растет. Число работ, которые хранятся в архиве полнотекстовых публикаций со свободным доступом, созданном Национальной медицинской библиотекой США (PMC NCBI) за 20 лет увеличилось более чем в 10 раз. Эти данные свидетельствуют о нарастающем беспокойстве по поводу устойчивости к АБП и активном поиске альтернативных препаратов для бактериальных форм с множественной лекарственной устойчивостью [29].

Семейство *Enterobacteriaceae* состоит из 26 родов, включая целый ряд представителей нормальной микрофлоры человеческого организма и значительное количество патогенных микроорганизмов, которые являются одними из ведущих этиологических агентов как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций.

Цель исследования: по данным литературы рассмотреть основные аспекты формирования и распространения резистентности энтеробактерий к АБП, в том числе их способность к образованию биопленки, а также возможные пути преодоления устойчивости планктонных форм бактерий и биопленок.

Материал и методы исследования. Проведен анализ русскоязычных и англоязычных источников, наиболее полно отражающих вопросы формирования и распространения резистентности энтеробактерий к АБП.

Результаты исследования и их обсуждение. В современных клинических рекомендациях «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) выделяют понятия «микробиологической» и «клинической» устойчивости микроорганизмов к АБП [17].

Микробиологическое определение антибиотикорезистентности базируется на «эпидемиологических точках отсечения», которые определяются статистически, как значения минимальной подавляющей концентрации и являются постоянными для популяции микроорганизмов конкретного вида.

Клиническое определение антибиотикорезистентности основано на пограничных значениях минимальной подавляющей концентрации, зафиксированных с учетом экспозиции (дозы, пути введения, интервала дозирования, продолжительности инфузии, распределения и пути выведения) препарата в инфекционном очаге и риска неэффективности антимикробной терапии у пациентов [17].

Антибиотикорезистентность разделяется на естественную, встречающуюся у бактерий в различных природных средах, и приобретенную, обусловленную антропогенными причинами [3].

При сравнительном анализе молекулярной структуры «древних» природных и современных клинических генов устойчивости к β -лактамам, выявлен высокий уровень их сходства, в ряде случаев достигающий 100% [14]. Генетическая адаптация бактерий *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* к естественной среде может приводить к развитию устойчивости путем создания пула мутаций устойчивости, на которые воздействуют АБП, отбирая устойчивых мутантов [26].

Механизмы антибиотикорезистентности можно условно разделить на три основные группы:

- 1) минимизирующие внутриклеточную концентрацию антибиотика (нарушение проницаемости и эффлюкс);
- 2) модифицирующие мишень антибиотика (модификация мишени) [31];
- 3) инактивирующие антибиотик путем гидролиза или модификации (инактивация, формирование метаболитического

шунта, защита мишени) [6, 17].

Наименее специфичным механизмом по отношению к разным классам АБП, характерным преимущественно для семейства *Enterobacteriaceae* и других грамотрицательных бактерий, считается механизм нарушения проницаемости клеточной стенки, связанный с утратой или нарушением пориновых каналов – воронкообразных белковых структур, которые обеспечивают транспорт гидрофильных групп АБП в клетку микроорганизма [31].

Инактивация АБП – один из древнейших механизмов устойчивости энтеробактерий, характеризующийся ферментативным разрушением или модификацией антибиотика.

Резистентность к карбапенемам в подавляющем числе случаев обусловлена продукцией карбапенемаз, распространение которых происходит активно во всем мире. Карбапенемазы включают ферменты КРС (*K. pneumoniae carbapenemase*), принадлежащие к классу А; метало-β-лактамазы класса В; а также ферменты, относящиеся к классу D, которые у энтеробактерий представлены группой ОХА-48 [9].

Основная доля карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий представлена *K. pneumoniae*. [21]. Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз проявляют устойчивость не только к карбапенемам, но и к другим противомикробным препаратам [33]. В многоцентровом интерконтинентальном исследовании среди *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, устойчивыми к меропенему или имипенему были 25% штаммов, к колистину – 6,5% [19]. У подавляющего числа карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (90%) одновременно детектируют продукцию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [8]. Эти ферменты обуславливают резистентность практически ко всем β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам) [8, 17].

Важным фактором устойчивости энтеробактерий также является их способность к формированию биопленок. Формирование биопленок сопровождается 60-80% микробных инфекций и усложняет диагностику и лечение заболеваний [12, 13].

Биопленки – это организованные сообщества бактерий, состоящие из активно функционирующих клеток и покоящихся форм, заключенных в экстрацеллюлярный матрикс, который обеспечивает защиту, стабильность и запас питательных веществ для бактерий сообщества.

Биопленка – сложное трехмерное образование, которое формируется на границе раздела взаимодействующих сред и представляет собой сложноорганизованный аналог многоклеточной ткани с генетической регуляцией и собственной транспортной и сигнальной системами [17].

Адгезия микроорганизмов к колонизируемой поверхности является ключевым моментом, без которого образование биопленки невозможно. Адгезивность микроорганизмов зависит от большого числа различных параметров, определяемых в первую очередь, видовой принадлежностью, и инициируется при достижении суммы необходимых экологических параметров (температуры, парциального давления кислорода, осмолярности, рН), опосредующих переход от планктонной формы существования к биопленочной [12, 13].

Установлено, что чувствительность к АБП самостоятельно существующих (планктонных) микроорганизмов и в виде биопленки значительно различается. Устойчивость биопленок основана на лучшем выживании бактерий, защищенных экзополисахаридной матрицей, при воздействии факторов иммунитета и антибиотиков, которые эффективно уничтожают планктонные формы возбудителя, но не биопленочные персистирующие бактерии. После того как концентрация АБП падает, персисторы – небольшие субпопуляции бактерий в биопленках, способные пережить действие антибиотиков, восстанавливают биопленку, которая начинает терять новые планктонные клетки, но становится уже более устойчивой к АБП [7].

Такой цикл развития бактерий в биопленке объясняет ухудшение состояния здоровья пациентов после отмены АБП при биопленочных инфекциях и частую хронизацию процесса. В этих случаях возникает необходимость проведения антибактериальной терапии с учетом минимальной биопленко-подавляющей концентрации (далее – МБПК) антибиотика. Несмотря на

клиническую значимость биопленочных инфекций, мы не нашли одобренных клинических протоколов диагностики микробных биопленок и мониторинга устойчивости к АБП клинически значимых микроорганизмов в составе биопленок.

В практике клинических микробиологов активно используются стандартизированные методы изучения антибиотикорезистентности, определяющие минимальную подавляющую концентрацию (далее – МПК), и отсутствуют методы определения минимальных концентраций, подавляющих рост биопленки МБПК [13].

Основные направления преодоления антибиотикорезистентности у энтеробактерий:

1. Проведение рациональной антибиотикотерапии с учетом клинических данных, результатов микробиологических исследований (в том числе МБПК).

2. Направленная доставка АБП в очаг инфекции (наноматериалы, липосомы и др.) [5].

3. Наличие быстрых лабораторных тестов для подтверждения бактериальной этиологии заболевания на этапе диагностики инфекций, в том числе определение биомаркеров бактериального воспаления (прокальцитонина, пресепсина, проадреномедулина и др.) в сочетании с клинической оценкой состояния больного. В дальнейшем на этапе лечения эти показатели могут играть дополнительную роль для оценки клинического ответа на терапию и определения момента, когда антибиотики целесообразно отменить [4].

4. Эпидемиологический надзор за антимикробной резистентностью. Необходимо развивать как глобальные сети эпидемиологического надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам, так и иметь локальные данные по резистентности в каждой организации здравоохранения [24]. Так, в организациях здравоохранения Республики Беларусь определен единый порядок организации и проведения мониторинга резистентности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам [10].

5. Контроль за применением антибиотиков в сельском хозяйстве и соблюдение санитарно-гигиенических норм [22].

Данные из стран Европейского Союза свидетельствуют о том, что спектр резистентности штаммов сальмонелл, выделенных от свиней, крупного рогатого скота и цыплят, сходен со спектром устойчивости у сальмонелл, выделенных из соответствующих продуктов и от людей. В связи с этим необходимо сократить масштабы применения всех противомикробных препаратов в продовольственном животноводстве, а также не использовать в ветеринарных целях противомикробные препараты, применяемые для лечения людей [35].

6. Исследование новых химических соединений и биологически активных веществ на наличие антибактериальной активности или способности повышать активность уже существующих АБП. Однако клинических разработок новых противомикробных препаратов крайне мало. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. на этапе клинической разработки находились 32 антибиотика, из которых только 6 были отнесены к категории инновационных [18].

В настоящее время биологически активные вещества, в том числе аминокислоты, рассматриваются как составляющие бактериальной клеточной стенки, что отражает их контроль над различными формами существования микроорганизмов (планктонными и биопленочными) [25]. Экзогенные аминокислоты, такие как метионин, триптофан и фенилаланин, при включении в бактериальный пептидогликан заменяют L-аланин в положении 1 и D-аланин в положении 4 и 5 в концевом положении, что приводит к гибели бактерий [28].

Один из возможных механизмов действия аминокислот на биопленки заключается в том, что аминокислоты диспергируют микробную биопленку, высвобождая сидячие клетки, тем самым обеспечивая АБП более эффективное проникновение и уничтожение микроорганизмов [22].

Действие биологически активных веществ может реализовываться через блокирование синтеза клеточных элементов, влияние на механизмы первоначальной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушение полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией, а также оно может сочетаться с собственно бактерицидными агентами [11, 20, 32].

При правильном подборе состава и концентрации биологически активные вещества могут быть использованы в качестве адъювантов АБП, повышая их эффективность в отношении микробных биопленок, что показано на примере, аспарагиновой и глутаминовой кислот, которые используются для повышения активности антибиотика триметоприма за счет образования солей триметоприма на основе аминокислот [30].

Исследования, посвященные воздействию полифенолов на бактерии, связаны в основном с изучением их бактерицидного и мутагенного действия [27]. Ресвератрол оказывает модифицирующее действие на чувствительность *Escherichia coli* к цефотаксиму [2].

7. Применение альтернативных методов лечения инфекционных болезней.

Перспективным направлением в борьбе с антибиотикорезистентностью может стать использование природных бактериофагов, антимикробных пептидов, антибактериальных моноклональных антител, вакцин. По этим направлениям в настоящее время ведутся активные исследования. Препараты находятся на разных стадиях клинических испытаний [5, 15]. Например, бактериофаги группы T5, инфицирующие большое количество видов и штаммов энтеробактерий, являются удобными объектами для получения терапевтических фаговых препаратов с широкой специфичностью [1]. Бактериоцины – это колицины и микроцины, полученные из *E.coli*, ингибируют рост таких представителей семейства *Enterobacteriaceae* как эшерихии и сальмонеллы.

8. Широкое внедрение профилактических мероприятий, направленных на снижение числа случаев заболеваний, вызванных энтеробактериями.

9. И, наконец, информирование населения по вопросам применения антимикробных лекарственных препаратов и повышение уровня профессиональной подготовки специалистов также внесет вклад в решение глобальной проблемы резистентности [16].

Выводы. Для представителей семейства *Enterobacteriaceae* характерен рост резистентности к АБП благодаря разнообразию

механизмов. Понимание механизмов лекарственной устойчивости в биологических системах и их обсуждение поможет выработать стратегии повышения эффективности АБП и разработки лекарств нового поколения, в том числе с высоким потенциалом действия на микробные биопленки.

Литература

1. Бактериофаги группы T5 как потенциальные агенты фаготерапии / Е. Е. Куликов [и др.] // Микробиология (Microbiology). – 2019. – Т. 88, № 6. – С. 769–72.
2. Безматерных, К. В. Модифицирующее воздействие ресвератрола на чувствительность *Escherichia coli* к цефотаксиму / К. В. Безматерных, Г. В. Смирнова, О. Н. Октябрьский // Симбиоз-Россия 2019: материалы XI Всерос. конгр. молодых ученых-биологов с межд. участием (Пермь, 13–15 мая 2019 г.) / Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2019. – С.9–11.
3. Березняков, И. Г. Проблемы резистентности бактерий к антибиотикам и пути их решения в урологической практике / И. Г. Березняков // Здоровье мужчины. – 2016. – № 4(59). – С. 71–6.
4. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания // В. В. Кулабухов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 175–87.
5. Запорожец, Т. С. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями / Т. С. Запорожец, Н. Н. Беседнова // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63. – С. 44–55.
6. Карнаух, Э. В. Резистентность микроорганизмов к современным противомикробным лекарственным средствам / Э. В. Карнаух, Я. В. Летик // European student scientific journal. – 2014. – № 2. – С. 12.
7. Клиническое значение биопленкообразования у бактерий / Х. М. Галимзянов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 32–42.
8. Клясова, Г. А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови / Г. А. Клясова // Онкогематология. – 2020. – Т. 15. – С. 92–107.
9. Лазарева, И. В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз / И. В. Лазарева, В. А. Агеев, С. В. Сидоренко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20(3). – С. 320–8.
10. Лелевич, С. В. Клиническая микробиология: учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений / С. В. Лелевич, О. М. Волчкевич, Е. А. Сидорович. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 38 с.
11. Лямин, А. В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы // А. В. Лямин, Е. А. Боткин, А. В. Жестков //

Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14. – С. 17–22.

12. Методы исследования биопленок // Х. М. Галимзянов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 8–20.

13. Методы культивирования и изучения бактериальных биопленок / И. Р. Симонова [и др.] // Известия вузов. Северо-кавказский регион. – 2017. – №. 1(193). – С. 73–9.

14. Миндлин, С. З. О происхождении и распространении устойчивости к антибиотикам: результаты изучения древних бактерий из многолетнемерзлых отложений / С. З. Миндлин, М. А. Петрова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2017. – Т. 35, №. 4. – С. 123–32.

15. Михалёва, Т. В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор) / Т. В. Михалёва, О. И. Захарова, П. В. Ильясов // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55, №. 2. – С. 124–32.

16. Намазова-Баранова, Л. С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, №. 5. – С. 341–54.

17. Путилина, А. Д. Современные представления о механизмах формирования резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам // А. Д. Путилина, Т. С. Коменкова, Е. А. Зайцева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, №. 10. – С. 125–30.

18. Устойчивость к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>. – Дата доступа: 14.06.2021.

19. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group / D. Averbuch [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 13. – №. 65(11). – P. 1819–28.

20. Beloin, C. Speciality Grand Challenge for «Biofilms» [Electronic resource] / C. Beloin, D. McDougald // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – Vol. 11. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937965/>. – Date of access: 16.04.2021.

21. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2020/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2020>. – Дата доступа: 23.04.2021.

22. Characteristics and influencing factors of amyloid fibers in *S. mutans* biofilm [Electronic resource] / D. Chen [et al.] // AMB Express. –

2019. – Vol. 9, iss. 1. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820691/>. – Date of access: 28.04.2021.

23. Diarmaid, H. Evolutionary consequences of drug resistance: shared principles across diverse targets and organisms / H. Diarmaid, D. Andersson // *Nat. Rev. Genet.* – 2015. – №. 16(8). – P. 459–71.

24. Germicidal Activity against Carbapenem/Colistin-Resistant *Enterobacteriaceae* Using a Quantitative Carrier Test Method / H. Kanamori [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62. – P. 7.

25. Influence of biofilm growth age, media, antibiotic concentration and exposure time on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm removal in vitro [Electronic resource] / X. Chen [et al.] // *BMC Microbiol.* – 2020. – Vol. 20. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444035/>. – Date of access: 12.03.2021.

26. Knöppel, A. Evolution of Antibiotic Resistance without Antibiotic Exposure / A. Knöppel, J. Näsvall, D. Andersson // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61(11). – P. 1495–517.

27. Medicinal plant extracts variously modulate susceptibility of *Escherichia coli* to different antibiotics / Z. Samoilova [et al.] // *Microbiol. Res.* – 2014. – Vol. 169(4). – P. 307–13.

28. Multimodal Role of Amino Acids in Microbial Control and Drug Development [Electronic resource] / M. Idrees [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9(6). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345125/>. – Date of access: 19.04.2021.

29. PMC NCBI [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>. – Дата доступа: 23.04.2021.

30. Preparation and characterization of amino acids-based trimethoprim salts / A. Elshaer [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2012. – Vol. 4(1). – P. 179–96.

31. Santajit, S. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens / S. Santajit, N. Indrawattana // *BioMed. research international*. – 2016. – Vol. 16. – P. 8.

32. Synergistic effects and antibiofilm properties of chimeric peptides against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains / R. Gopal [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58(3). – P. 1622–9.

33. Trends in antimicrobial resistance in gram-negative pathogens among haematological patients: results of multicenter study / G. Ilyasova [et al.] // *Abstract Book. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 4. – P. 42–53.

34. Tugce, O. Strength of Selection Pressure Is an Important Parameter Contributing to the Complexity of Antibiotic Resistance Evolution / O. Tugce, G. Aysegul, Y. Sadik // *Mol. Biol. Evol.* – 2014. – Vol. 31(9). – P. 2387–401.

35. WHO Guideline Development Group. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals / A. Aidara-Kane [et al.] // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2018. – Vol. 17. – P. 7.

References

1. Kulikov E.E., Golomidova A.K., Morozova V.V., Kozlova YU.N., Letarov A.V. (2019). Bakteriofagi gruppy T5 kak potencial'nye agenty fagoterapii. *Mikrobiologiya (Microbiology)*. Vol. 88(6). pp. 769–72 (in Russian).

2. Bezmaternyh K.V. Smirnova G.V., Oktyabr'skij O.N. *Ed* (2019). Modificiruyushchee vozdejstvie resveratrola na chuvstvitel'nost' Escherichia coli k cefotaksimu. *Simbioz-Rossiya 2019. Materialy XI Vserossijskogo kongressa molodyh uchenyh-biologov s mezhdunarodnym uchastiem.* Perm'. pp. 9–11 (in Russian).

3. Berezhnyakov I.G. (2016). Problemy rezistentnosti bakterij k antibiotikam i puti ih resheniya v urologicheskoj praktike. *Zdorov'e muzhchiny.* Vol. 4(59). pp. 71–6 (in Russian).

4. Kulabuhov V.V., SHabanov A.K., Andreeva I.V., Stecyuk O.U., Andreev V.A. (2020). Biomarkery infekcii v optimizacii antibakterial'noj terapii: opravdannye ozhidaniya. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* Vol. 22(3). pp. 175–87 (in Russian).

5. Zaporozhec T.S., Besednova N.N. (2018). Perspektivnye strategii poiska novyh sredstv bor'by s infekcionnymi zabolevanijami. *Antibiotiki i himioterapiya.* Vol. 63. pp. 44–55 (in Russian).

6. Karnauh E.V., Letik YA.V. (2014). Rezistentnost' mikroorganizmov k sovremennym protivomikrobnym lekarstvennym sredstvam. *European student scientific journal.* Vol. 2. pp. 12 (in Russian).

7. Galimzyanov H.M., Bashkina O.A., Dosmuhanova E.G., Abdrahmanova R.O., Demina YU.Z., Daudova A.D., Aleshkin A.V., Nesvizhskij YU.V., Rybkin V.S., Afanas'ev S.S., CHikobava M.G., Arshba I.M., Rubal'skij M.O., Rubal'skij E.O. (2018). Klinicheskoe znachenie bioplenkoobrazovaniya u bakterij. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* Vol. 13(4). pp. 32–42 (in Russian).

8. Klyasova G.A. (2020). Sovremennye vozmozhnosti terapii infekcij, vyzvannyh karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami, u bol'nyh s opuholyami sistemy krovi. *Onkogematologiya.* Vol. 15. pp. 92–107 (in Russian).

9. Lazareva I.V., Ageevec V.A., Sidorenko S.V. (2018). Antibiotikorezistentnost': rol' karbapenemaz. *Medicina ekstremal'nyh situacij.* Vol. 20(3). pp. 320–8 (in Russian).

10. Lelevich S.V., Volchkevich O.M., Sidorovich E. A. *Ed* (2019). Klinicheskaya mikrobiologiya: uchebnoe posobie dlya studentov vysshih medicinskih uchebnyh zavedenij. Grodno: GrGMU. pp. 1–38 (in Russian).

11. Lyamin A.V., Botkin E.A., ZHestkov A.V. (2012). Metody vyyavleniya bioplenok v medicine: vozmozhnosti i perspektivy. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Vol. 14. pp. 17–22 (in Russian).
12. Galimzyanov H.M., Bashkina O.A., Dosmuhanova E.G., Abdrahmanova R.O., Demina YU.Z., Daudova A.D., Aleshkin A.V., Nesvizhskij, V.S. Rybkin YU.V., Afanas'ev S.S., Sentyurova L.G., Karnauh M.M., Arshba I.M., Rubal'skij M.O., Stempkovskaya N.I., Kuzhina I.O., Rubal'skij E.O. Metody issledovaniya bioplenok. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. Vol. 14(3). pp. 8–20 (in Russian).
13. Simonova I.R., Golovin S.N., Verkina L.M., Berezhnyak E.A., Titova S.V. (2017). Metody kul'tivirovaniya i izucheniya bakterial'nyh bioplenok. *Izvestiya vuzov. Severo-kavkazskij region*. Vol. 1(193). pp. 73–9 (in Russian).
14. Mindlin S.Z., Petrova M.A. (2017). O proiskhozhdenii i rasprostranении ustojchivosti k antibiotikam: rezul'taty izucheniya drevnih bakterij iz mnogoletnemerzlyh otlozhenij. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. Vol. 35(4). pp. 123–32 (in Russian).
15. Mihalyova T.V., Zaharova O.I., Il'yasov P.V. (2019). Antibiotikorezistentnost': sovremennye podhody i puti preodoleniya (obzor). *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya*. Vol. 55(2). pp. 124–32 (in Russian).
16. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. (2017). Antibiotikorezistentnost' v sovremennom mire. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Vol. 14(5). pp. 341–54 (in Russian).
17. Putilina A.D., Komenkova T.S., Zajceva E.A. (2019). Sovremennye predstavleniya o mekhanizmah formirovaniya rezistentnosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. Vol. 21(10). pp. 125–30 (in Russian).
18. Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam [*Elektronnyj resurs*] (in Russian).
19. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Akan H., Segundo L.Y.S., Pabst T., Özçelik T., Klyasova G., Irene Donnini I., Wu D., Gülbas Z., Zuckerman T., de Sousa A.B., Beguin Y., Xhaard A., Bachy E., Ljungman P., de la Camara R., Rascon J., Camps I.R., Vitek A., Patriarca F., Cudillo L., Vrhovac R., Shaw P.J., Wolfs T., O'Brien T., Avni B., Silling G., Sabty F.A., Graphakos S., Sankelo M., Sengeloev H., Pillai S., Matthes S., Melanthiou F., Iacobelli S., Styczynski J., Engelhard D., Cesaro S. (2017). Antimicrobial resistance in gram-negativerods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: Intercontinental prospective study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clinical Infectious Diseases*. Vol. 13, 65(11). pp. 1819–28 (in English).
20. Beloin C., McDougald D. (2021). Speciality Grand Challenge for «Biofilms». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol. 11. [*Electronic resource*] (in English).

21. *Ed* (2020). Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. *Annual report 2020*. [Electronic resource] (in English).
22. Chen D., Cao Y., Yu L., Tao Y., Zhou Y., Zhi Q., Lin H. (2019). Characteristics and influencing factors of amyloid fibers in *S. mutans* biofilm. *AMB Express*. Vol. 9(1). [Electronic resource] (in English).
23. Diarmaid H., Andersson D. (2015). Evolutionary consequences of drug resistance: shared principles across diverse targets and organisms. *Nature Reviews Genetics*. Vol. 16(8). pp. 459–71 (in English).
24. Kanamori H., Rutala W.A., Gergen M.F., Sickbert-Bennett E.E., Weber D.J. (2018). Germicidal Activity against Carbapenem/Colistin-Resistant *Enterobacteriaceae* Using a Quantitative Carrier Test Method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 62. pp. 7 (in English).
25. Chen X., Thomsen T.R., Winkler H., Xu Y. (2020). Influence of biofilm growth age, media, antibiotic concentration and exposure time on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm removal in vitro. *BMC Microbiology*. Vol. 20. [Electronic resource] (in English).
26. Knöppel A., Näsvalld J., Andersson D. (2017). Evolution of Antibiotic Resistance without Antibiotic Exposure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Vol. 61(11). pp. 1495–517 (in English).
27. Samoiloza Z., Muzyka N., Lepekhina E., Oktyabrsky O., Smirnova G. (2014). Medicinal plant extracts variously modulate susceptibility of *Escherichia coli* to different antibiotics. *Microbiological Research*. Vol. 169(4). – P. 307–13 (in English).
28. Idrees M., Mohammad A.R., Karodia N., Rahman A. (2020). Multimodal Role of Amino Acids in Microbial Control and Drug Development. *Antibiotics (Basel)*. Vol. 9(6) [Electronic resource] (in English).
29. PMC NCBI. [Electronic resource] (in English).
30. ElShaer A., Hanson P., Worthington T., Lambert P., Mohammed A.R. (2012). Preparation and characterization of amino acids-based trimethoprim salts. *Pharmaceutics*. Vol. 4(1). pp. 179–96 (in English).
31. Santajit S., Indrawattana N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Research International*. Vol. 16. pp. 8 (in English).
32. Gopal R., Kim Y.G., Lee J.H., Lee S.K., Chae J.D., Son B.K., Seo C.H., Park Y. (2014). Synergistic effects and antibiofilm properties of chimeric peptides against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Vol. 58(3). – P. 1622–9 (in English).
33. Ilyasova G. *Ed* (2020). Trends in antimicrobial resistance in gram-negative pathogens among haematological patients: results of multicenter study. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Abstract Book*. Vol. 4. pp. 42–53 (in English).
34. Tugce O., Aysegul G., Sadik Y. (2014). Strength of Selection Pressure Is an Important Parameter Contributing to the Complexity of Antibiotic

Resistance Evolution. *Molecular Biology and Evolution*. Vol. 31(9). pp. 2387–401 (in English).

35. Aidara-Kane A., Angulo F.J., Conly J.M., Minato Y., Silbergeld E.K., McEwen S.A., Collignon P.J. (2018). WHO Guideline Development Group. World Health Organization (WHO) guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals *Antimicrobial resistance and infection control*. Vol. 17. pp. 7 (in English).

Поступила в редакцию: 23.05.2021.

Адрес для корреспонденции: taniaartsikh@gmail.com

УДК 618.11-006.6:618.1

ЗНАЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ В УХУДШЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

¹*T. M. Гарелик*: ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4242-3047>,

²*И. А. Наумов*: ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-0559>

¹Учреждение здравоохранения «Гродненская университетская
клиника»

²Учреждение образования «Гродненский государственный
медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

THE IMPORTANCE OF OVARIAN CANCER FOR THE WOMEN'S REPRODUCTIVE HEALTH DETERIORATION

1T. M. Harelik: ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4242-3047>,

2I. A. Naumau: ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8539-0559>

¹Grodno Regional Clinical Hospital

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Реферат.

Рак яичников является одним из распространенных заболеваний, оказывающих негативное воздействие на состояние репродуктивного здоровья. Однако медико-социальные факторы риска, провоцирующие развитие данной патологии, все еще недостаточно исследованы.

Цель исследования: проанализировать результаты научных исследований по проблеме сохранения репродуктивного здоровья пациенток, страдающих раком яичников, исходя из особенностей