



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одномоментное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

Хромосомные гены ESKAPE-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Игорь Викторович Чеботарь
Эл. почта: nizarnn@yandex.ru

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, ESKAPE, гены.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Успех экспансии ESKAPE-патогенов во многом определяется способностью быстро приобретать высокие уровни устойчивости к антимикробным препаратам. Общий бактериальный резистом является функцией (1) генов резистентности, которые могут передаваться горизонтально («плазмидные» гены), и (2) хромосомных генов, мутации в которых могут приводить к формированию антибиотикорезистентности. В настоящем обзоре обоснован приоритетный перечень хромосомных генов бактерий группы ESKAPE, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к антимикробным препаратам. Многообразие хромосомных генов, мутации в которых индуцируют антимикробную резистентность (AMR), обеспечивает быструю адаптацию патогена к антимикробным препаратам за счет создания многоуровневой системы нейтрализации антибиотиков. Анализ механизмов AMR конкретного патогена с позиции, учитывающей лишь плазмидные гены резистентности, является недостаточным. Полный профиль механизмов AMR должен включать оценку состояния хромосомных генов, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к антибиотикам.

Review

Antimicrobial resistance-associated mutations in chromosomal genes of ESKAPE pathogens

Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Chebotar I.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Igor V. Chebotar
E-mail: nizarnn@yandex.ru

Key words: antibiotics, resistance, ESKAPE, genes.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

The worldwide successful expansion of ESKAPE pathogens is largely due to their ability to rapidly acquire high antimicrobial resistance levels. The bacterial resistome includes (1) plasmid-encoded genes acquired as a result of horizontal gene transfer, and (2) chromosomal genes associated with the antimicrobial resistance development. This review represents the priority list of the ESKAPE group chromosomal genes, mutations in which are associated with antimicrobial resistance. The diversity of chromosomal genes carrying antimicrobial resistance (AMR) associated mutations confers the rapid pathogen adaptation to antimicrobials by generation of multilevel pathways to neutralize antibiotics. Analysis of the AMR mechanisms associated only with plasmid resistance genes is insufficient. A comprehensive description of AMR mechanisms should include also an analysis of chromosomal genes, mutations in which lead to increased levels of antimicrobial resistance.

Введение

Распространение антимикробной резистентности (AMR) среди инфекционных возбудителей расценивается экспертами Всемирной организации здравоохранения в качестве глобальной угрозы человечеству [1]. Антибиотикорезистентность приводит к прямым гуманитарным потерям и наносит огромный экономический урон [2]. Борьба с AMR относится к одному из приоритетных направлений в здравоохранении. Главные задачи этой борьбы должны быть нацелены на микроорганизмы, которые наносят наибольший ущерб здоровью человека. К числу приоритетных патогенов относят

группу бактерий-оппортунистов «ESKAPE», которая включает шесть клинически опасных возбудителей: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. [3]. Именно эти микроорганизмы вызывают большую часть госпитальных инфекций. Опасность этой группы бактерий зависит не только от их патогенетического потенциала. Успех экспансии ESKAPE-патогенов во многом определяется способностью быстро приобретать высокие уровни устойчивости к антимикробным препаратам (АМП).

Цель настоящего обзора – обосновать приоритетный перечень хромосомных генов бактерий группы ESKAPE, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к АМП.

Общие генетические основы адаптивного резистома бактерий

Генетические детерминанты, определяющие фенотип приобретенной антибиотикорезистентности, представлены множеством разнообразных вариантов. Одна из возможных классификаций генетических детерминант резистентности базируется на критериях их происхождения и локализации (Рисунок 1). Ниже, описывая представленные в классификации варианты происхождения резистентности, мы не претендовали на перечисление всех известных генетических механизмов резистентности, а ограничились лишь наиболее яркими примерами.

К первой группе логично отнести генетические детерминанты, которые могут передаваться горизонтальным путем, часто они не совсем корректно называются генами «плазмидной резистентности» («plasmid-borne»). Гены этой группы могут быть локализованы в хромосоме или плазидах и быть представлены отдельными генами либо наборами генов в составе интегронов/генных кассет, транспозонов. Плазмидные гены антибиотикорезистентности грамположительных бактерий представлены: 1) гены ферментов, инактивирующих антибиотики (некоторые гены бета-лактамаз, аминоглизид-инактивирующих ферментов *aadD*, *aadE*, *apmA* и др.); 2) гены эффлюкс-систем, примером которых являются гены *tet(L)* (эффлюкс тетрациклинов) или *vga(A)* и *vga(C)* (эффлюкс линкозамидов и стрептограмина A); 3) гены ферментов, модифицирующих мишени антибиотиков, например, гены *erm(B)* и *erm(C)*, которые коди-

руют рРНК-метилазы, обеспечивающие устойчивость к линкозамидам, стрептограмину В и макролидам; 4) гены белков, альтернативных мишеням антибиотиков (например, *dfrK* - ген устойчивой к триметоприму дигидрофолатредуктазы) [4, 5]. Плазмидные гены грамотрицательных бактерий могут быть представлены: 1) генами ферментов-инактиваторов (гены бета-лактамаз классов А, В, С и D, гены аминоглизид-ацетилтрансфераз (AAC(6')-Ib-cr, инактивирующих аминоглизиды и фторхинолоны, ген *tetX* (флаavin-зависимая монооксидаза, инактивирующая тетрациклины), ген *cat* (хлорамфеникол-ацетилтрансфераза, инактивирующая хлорамфеникол), ген *fosA7* (глутатион S-трансфераза, разрушающая эпоксидное кольцо фосфомицина) и др.; 2) генами эффлюкс-помп, встраивающихся в цитоплазматическую мембрану и обеспечивающих вывод антибиотиков из цитоплазмы (гены *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD*, *tetE*, *tetL*, *mdtK*, *dfA* детерминирует эффлюкс тетрациклинов, гены *cmIA*, *floR* – эффлюкс хлорамфеникола, ген *qepA* – эффлюкс фторхинолонов); 3) генами белков, альтернативных мишеням, например, сульфаниламидов (ген *sulI*) и триметоприма (ген *dfrI*); 4) генами фермента фосфатидилэтанолламинотрансферазы *mcr-1*, который нарушает синтез липополисахарида, благодаря чему возникает резистентность к полимиксинам; 5) генами ферментов, обеспечивающих защиту мишени, например, *tetM*, который кодирует фермент, катализирующий GTP-зависимое освобождение рибосом от тетрациклинов [6–14].

Вторая группа классификации (Рисунок 1) включает в себя детерминанты резистентности, формирующиеся в результате мутаций в структурных генах мишеней и систем транспорта антибиотиков, а также в генах регуляторов экспрессии мишеней, систем транспорта, ферментов, модифицирующих бактериальные структуры или



Рисунок 1. Классификация генетических детерминант антибиотикорезистентности на основе их происхождения

антибиотики. Среди этих мутаций можно дифференцировать три группы. Первая группа реализуется за счет сдвига рамки считывания в результате инсерции/делеции нуклеотида. Вторая группа включает замены нуклеотидов. Наличие в гене мутаций как первой, так и второй группы может приводить к изменению аминокислотной последовательности белка либо к укорочению аминокислотной цепи за счет образования преждевременного стоп-кодона. Третья группа представлена масштабными перестройками вышеперечисленных структурных и регуляторных генов, которые получили название реорганизация генома. Реорганизация генома – изменение количества, ориентации и расположения генов и генетических элементов в геноме в результате амплификации, транспозиций, инверсий, больших делеций, включая участие в этих процессах мобильных генетических элементов [15]. Например, амплификация (т.е. появление множества копий гена в геноме) гена *ampC* в геноме *Escherichia coli* служит причиной увеличения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) амоксицилина до очень высоких значений (до 1280 мкг/мл) [17]. У бактерий *K. pneumoniae* мобильный генетический элемент с инвертированными повторами *MITEKpn1* при транспозиции встраивается в ген *mgrB*, регулирующий реакции модификации липополисахарида, вследствие чего бактерии приобретают колистинорезистентный фенотип [18]. При исследовании нескольких тысяч бактериальных геномов было выявлено, что в промотерных областях генов часто происходят инверсии, при этом ген, экспрессия которого регулируется инвертированным промотером, переходит во «включенное» состояние, т.е. начинает экспрессироваться. В частности, были обнаружены инверсии, «включающие» гиперэкспрессию генов резистентности (эфлюкс-систем, рРНК-метилаз и др.) [19]. Большие делеции – делеции размером более 100 нуклеотидов – могут приводить к необратимым поломкам одного или нескольких генов [20]. Ниже дается описание хромосомных генов ESKAPE-патогенов, роль мутаций в развитии АМР, для которых была корректно подтверждена. В перечень не включались гены, повреждения которых бездоказательно были анонсированы в качестве важных причин АМР. Употребляя эпитет «специфические» в отношении мутаций, мы подразумевали не любые возможные мутации, а конкретные аминокислотные замены, роль которых в развитии АМР была доказана экспериментально.

Enterococcus faecium

Транспептидазный домен пенициллинсвязывающих белков (РВР от англ. «Penicillin-Binding Protein») является мишенью для бета-лактамных антибиотиков, которые инактивируют его путем ацилирования и блокируют образование пептидогликановых цепей, необходимых для синтеза клеточной стенки. Поэтому РВР рассматривается в качестве критической структуры в системе взаимодействия между бета-лактамами и бактериями, имеющими клеточную стенку. Некоторые структурные изменения РВР, являющиеся следствиями мутаций в хромосомных генах, могут ингибировать контакт с бета-лак-

тамами, формируя устойчивость к этой группе антибиотиков. Особенно активно этот механизм АМР работает у грамположительных бактерий. Значение РВР для развития АМР у *E. faecium* пока подтверждено только для РВР5: повышение устойчивости к ампициллину может быть следствием специфических мутаций в гене *pbp5* или оверэкспрессии этого гена [21].

Устойчивость *E. faecium* к фторхинолонам может быть обусловлена мутациями, повреждающими гены основных мишеней фторхинолонов – гиразы и топоизомеразы IV. Мутации в гене *gyrA* (субъединица А гиразы) либо в гене *parC* (субъединица ParC топоизомеразы IV) могут приводить к росту резистентности к ципрофлоксацину и левофлоксацину [22].

Рибосомальные структуры ESKAPE-патогенов являются мишенью для нескольких классов антибиотиков, включая макролиды (мишень – 50S-субъединицы рибосом), оксазолидиноны, в том числе линезолид и тедизолид (мишени – 30S- и 50S-субъединицы рибосом), стрептограмин (хинупристин-дальфопристин – мишень 50S-субъединицы рибосом), фузидовую кислоту (мишень – 50S-субъединица). Для формирования АМР у *E. faecium* значимыми являются мутации в генах *rpmC* и *rpmD*, кодирующих рибосомальные протеины L3 и L4 соответственно (в составе 50S субъединицы) [23]. Мутации в этих генах могут повышать устойчивость к линезолиду.

Устойчивость к фосфомицину у *E. faecium* связана с модификацией UDP-N-ацетилглюкозамин-енолпирувил-трансферазы *MugA*, которая является мишенью связывания фосфомицина (фосфомицин действует как аналог фосфоенолпирувата). Формирование комплекса фосфомицин-*MugA* приводит к остановке конверсии N-ацетилглюкозамина в N-ацетилмурамовую кислоту, следовательно – к нарушению начальных этапов синтеза пептидогликана. Некоторые мутации в гене *murA* могут индуцировать резистентность к фосфомицину [24].

Ген *groV* кодирует β-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы, которая является мишенью действия рифамицинов. Модификация РНК-полимеразы вследствие мутаций в гене *groV* может снижать чувствительность *E. faecium* к рифампицину [25].

Синтез клеточной стенки у грамположительных бактерий представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который контролируется множеством генов ферментных систем и регуляторов. Мутации, возникающие в генах участников этого процесса, могут приводить к модификациям, конечным эффектом которых является снижение чувствительности к деструкторам клеточной стенки, включая глико- и липопептиды. В частности, специфические мутации в гене *cls* (ген кардиолипсин-синтазы Cls) могут влиять на метаболизм фосфолипидов, меняя свойства мембраны и нейтрализуя действие даптомицина [26]. Ген *uucG* кодирует один из регуляторов системы *WalK/WalR* гистидин-киназу *YucG*. В норме *YucG* осуществляет позитивную регуляцию синтеза клеточных гидролаз, специфические мутации в гене *uucG* могут подавлять активность аутолизина (пептидогликан-гидролаз), повышая устойчивость клеток к даптомицину [26].

Весьма интересным является эффект модификации протеина, кодируемого геном *eatA*. Филогенетически этот белок принадлежит к субсемейству протеинов ABC-F, другие представители которого проявляют АМР-эффект за счет защиты рибосомы. Модифицированный благодаря специфическим мутациям продукт гена *eatA* повышает устойчивость *E. faecium* к линкозамидам (клиндамицину) и стрептограминам (хинупристин-дальфопристин) [27]. Две основные гипотезы механизма *eatA*-зависимого формирования резистентности говорят о защите рибосомы либо о гиперфункции эффлюкс-помп.

Staphylococcus aureus

S. aureus может формировать устойчивость к бета-лактамам за счет структурных модификаций РВР, являющихся следствием специфических мутаций в кодирующих РВР генах *pbp1*, *pbp2*, *pbp3*, *pbp4* [28, 29]. Мутации в *pbp4*-гене вызывают более слабый эффект в отношении развития метициллинорезистентности, чем мутации в генах *pbp1*, *pbp2*, *pbp3*. Устойчивость к бета-лактамам может быть связана не только с инактивирующими мутациями, но и со специфическими мутациями, вызывающими гиперэкспрессию РВР. Существование таких мутаций обнаружено в промоторных областях *pbp4*, а также в генах белков-регуляторов GdpP (кодируется геном *gdpP*) и YjbH (кодируется геном *yjbH*) [29].

Хромосомный резистом золотистого стафилококка богат эффлюкс-механизмами, которые управляются набором регуляторных генов. Эволюционно многие эффлюкс-помпы у грамположительных бактерий являются производными плазмидных генов, однако некоторые гены эффлюкс-помп (например, *tet38*) *S. aureus* могут расцениваться в качестве хромосомных генов, так как они приобрели статус специфических видовых атрибутов. В случае инактивации естественных негативных регуляторов эффлюкс-помпы переходят в режим гиперфункции и снижают чувствительность стафилококков к антибиотикам. Регулятор двухкомпонентной системы MgrA (синоним NorR) является прямым либо косвенным (вопрос дискутируется) репрессором эффлюкс-систем NorV и, вероятно, NorC, а также косвенным репрессором помпы Tet38 [30, 31]. Мутации в гене *mgrA* (*norR*) могут повышать устойчивость к тетрациклам, фторхинолонам, фосфомицину [30–32]. Транскрипционный регулятор MgrA имеет функциональный аналог SarZ (синоним MgrH1), мутации в гене которого, *sarZ*, также могут привести к гиперэкспрессии помп NorV, NorC, Tet38, а следовательно – к возрастанию резистентности к тетрациклам, фторхинолонам, фосфомицину [30, 32, 33].

Мутации в гене *norG*, кодирующим ингибитор эффлюкс-помп NorC и AbsA, снижают чувствительность к бета-лактамам и фторхинолонам [31, 34].

Транскрипционный регулятор MerR является естественным ингибитором транскрипции генетического локуса, кодирующего эффлюкс-помпу MerA, которая обеспечивает транспорт фторхинолонов и тигециклина. Мутации в гене *merR* могут снижать репрессорный эф-

фект MerR и приводить к гиперэкспрессии помпы MerA, снижая чувствительность к указанным антибиотикам [35, 36].

Нарушения в работе двухкомпонентной регуляторной системы ArlRS, которая регулирует активность помпы NorA, могут гиперактивировать NorA-опосредованный эффлюкс фторхинолонов. Специфические мутации в генах *arlR* и *arlS* могут снижать чувствительность *S. aureus* к указанным антибиотикам [37].

Резистентность *S. aureus* к фторхинолонам может быть обусловлена мутациями в генах гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC* (синоним *grlA*)) [38].

Одной из мишеней действия для линезолида у *S. aureus* являются структуры 50S-субъединиц рибосом. Модификация 50S-рибосомального протеина L3, обусловленная мутациями в L3-кодирующем гене *rplC*, может приводить к нарушению связывания линезолида и формированию устойчивости к нему [39]. Альтерация другой 50S-рибосомальной структуры – L4 протеина – может снижать чувствительность *S. aureus* к макролидам и оксазолидинонам (линезолиду) [39, 40]. Мутации в гене *rplD*, кодирующем участок L4 протеина, могут формировать резистентность к указанным антибиотикам.

Изменение структуры L22 протеина 50S-субъединицы рибосомы, кодируемого геном *rplV*, может индуцировать более широкий спектр резистентности. Некоторые мутации в *rplV* вызывают рост устойчивости к эритромицину, линезолиду, хинупристину-дальфопристину [39, 41].

Ген *rplF* (*fusE*) кодирует белок L6 50S-субъединицы, который определяет взаимодействие рибосомы с фузидовой кислотой. Мутации в гене *rplF* (*fusE*) могут снижать чувствительность *S. aureus* к фузидовой кислоте [42]. Резистентность к фузидовой кислоте может быть индуцирована специфическими мутациями в еще одном структурном гене фактора элонгации G – *fusA* [42].

Резистентность *S. aureus* к фосфомицину может возникать вследствие нарушения поглощения фосфомицина и его транспорта до мишени действия. У *S. aureus* поглощение и транспорт фосфомицина зависят от глицерол-3-фосфат-транспортера GlpT и глюкоза-6-фосфат транспортера UhpT [43]. Мутации в соответствующих этим транспортерам генах *glpT* и *uhpT* вызывают устойчивость к фосфомицину.

Устойчивость к рифамицинам у *S. aureus*, как и у *E. faecium*, зависит от гена *rpoV*, кодирующего β-субъединицу ДНК-зависимой РНК-полимеразы, которая является мишенью действия рифамицинов. Мутации гена *rpoV* приводят к развитию устойчивости к рифампицину [44]. Интересно, что мутации в этом же гене могут быть ассоциированы с резистентностью к гликопептидам (ванкомицин) и даптомицину [45].

Специфические мутации в генах, которые управляют метаболизмом клеточной стенки, могут снижать чувствительность *S. aureus* к антибиотикам, направленным на деструкцию оболочечных структур бактерий, – гликопептидам и липопептидам. Как и у *E. faecium*, у стафилококков такие мутации наблюдаются в генах, регулирующих активность двухкомпонентной системы WalK/WalR (синоним – YycG/YycF), – *walK* (*yycG*), *walR* (*yycF*),

graS [46–48]. Специфические мутации в генах *walR* (*yucF*) и *graS*, негативно влияющие на активность аутолизина (пептидогликан-гидролаз), повышают резистентность к ванкомицину, в гене *walK* (*yucG*) – к ванкомицину и даптомицину. Существует еще один фермент (N-ацетилмурамил-L-аланинамидаза, кодируется геном *sle1*), модификация которого тоже приводит к резкому снижению аутолитической активности в отношении пептидогликана. Поломки гена *sle1* могут повышать устойчивость к ванкомицину [49].

Мутации в генах регуляторов (*vraS*, *vraT*) другой двухкомпонентной системы *VraSR*, являющейся важнейшим регулятором синтеза клеточной стенки, тоже могут приводить к формированию устойчивости к глико- и липопептидам [48, 50, 51]. Специфические мутации в генах *vraS*, *vraT* вызывают гиперэкспрессию *VraSR*, а значит и гиперпродукцию ферментов, связанных с синтезом пептидогликана (PBP2, PBP1, MurZ), что в результате приводит к снижению чувствительности к ванкомицину и даптомицину.

Система *VraSR* переходит в режим гиперэкспрессии еще в одном случае – в случае репрессии ее регулятора лизил-фосфатидилглицерол-синтазы *MprF* из-за специфических мутаций в гене *mprF* [48, 52]. Некоторые точечные мутации в *mprF*-гене приводят к даптомицинрезистентности.

Фосфатидил-глицерофосфат-синтаза *PgsA* является интегральным мембранным ферментом, участвующим в биосинтезе фосфолипидов, и кодируется геном *pgsA*. Модификация *PgsA* приводит к изменению состава, текучести, заряда мембраны, что может ингибировать связывание и трансмембранную транслокацию липопептидов, снижая их антимикробный эффект. Мутации в гене *pgsA*, вызывающие модификацию *PgsA*, могут индуцировать устойчивость к даптомицину [53].

У *S. aureus* идентифицирован ген *tcaA*, кодирующий трансмембранный белок, содержащий металлосвязывающий мотив типа С4. Его функции до конца не выяснены, однако установлено, что *tcaA*-мутанты демонстрируют снижение чувствительности к тейкопланину и ванкомицину [54].

Klebsiella pneumoniae

Транспорт большинства антибиотиков внутрь клеток грамотрицательных бактерий начинается с проникновения через порины наружной мембраны. Нарушение структур поринов может приводить к снижению чувствительности к антибиотикам. У *K. pneumoniae* подтверждено существование семи ассоциированных с АМР поринов. Доказано, что мутации в генах *ompK35* и *ompK36*, приводящие к инактивации поринов *OmpK35* и *OmpK36*, повышают устойчивость к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, меропенему, имипенему, фторхинолонам, тетрациклину, хлорамфениколу [55]. Роль поломки порина *OmpK35* в транспорте цефалоспоринов более значительна, чем порина *OmpK36* [56].

Считается, что поломки гена *ompK37*, ведущие к инактивации порина *OmpK37*, влияют только на транспорт меропенема, повышая устойчивость к нему [57].

Порин *OmpK38* демонстрирует филогенетическое и структурное родство с порином *OmpK37*, однако *OmpK38* обеспечивает преимущественный транспорт эртапенема [56]. Следовательно, поломки гена *ompK38* в большей степени влияют на снижение чувствительности к эртапенему.

Порин *LamB* (кодируется геном *lamB*) у штаммов *K. pneumoniae* обеспечивает активный транспорт цефотаксима и меропенема [56, 58]. Участие порина *LamB* в транспорте цефтазидима, цефокситина, имипенема является незначительным. Порин *PhoE* (кодируется геном *phoE*) специфичен для цефазолина, цефтриаксона, меропенема, эртапенема, в незначительной степени – цефтазидима, цефазолина, цефтриаксона, меропенема, эртапенема [56]. Порин *OmpK26* (кодируется геном *ompK26*) у штаммов *K. pneumoniae* активно транспортирует цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим, эртапенем [56]. Логично предположить, что поломки генов *lamB*, *phoE*, *ompK26* будут приводить к снижению чувствительности в отношении транспортируемых соответствующими поринами антибиотиков.

Порин *KrpO* у *K. pneumoniae* является полисубстратным. Делеция *krpO*-гена вызывает доказанное увеличение устойчивости к цефтазидиму, цефепиму, цефтриаксону, тобрамицину, амикацину, стрептомицину, налидиксовой кислоте, эритромицину и тетрациклину [59].

Регуляторный протеин *RamR* в норме репрессирует эффлюкс-систему *AcrAB* и активирует экспрессию порина *OmpK35*. Следовательно, поломки гена *ramR* вызывают обратный эффект – ингибируют экспрессию поринов *OmpK35* и индуцируют гиперфункцию *AcrAB*, повышая устойчивость к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, меропенему, имипенему, цiproфлоксацину, хлорамфениколу, тигециклину, миноциклину, нитрофурантоину [60, 61].

Кроме этого, эффлюкс-система *AcrAB* локально контролируется репрессором транскрипции *AcrR*, который кодируется *acrR*-геном [62]. Поломки *acrR* вызывают гиперэкспрессию помпы *AcrAB* и снижают чувствительность к цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, меропенему, имипенему, цiproфлоксацину, хлорамфениколу, тигециклину, миноциклину, нитрофурантоину.

Ген *oqxR*, кодирующий регулятор *GntR*-типа, смежный с опероном *oqxAB*, способен подавлять экспрессию эффлюкс-системы *OqxAB*. Инактивация *OqxR* приводит к увеличению показателей минимальных подавляющих концентраций (МПК) к хиноксалинам, хинолинам, тигециклину, нитрофурантоину, а также повышает устойчивость к дезинфектантам/детергентам (бензалкония хлорид, триклозан и додецил-сульфат натрия) [61, 63, 64].

Исходя из ортологии хромосомного локуса *KPN_RS19865 K. pneumoniae* с геном *envR Escherichia coli*, можно обоснованно предполагать, что *KPN_RS19865* выполняет функции негативного регулятора эффлюкс-помпы *KexEF* [65]. Поломки в последовательности *KPN_RS19865* приводят к гиперфункции *KexEF*-эффлюкса и повышению устойчивости к тетрациклинам.

Устойчивость к фторхинолонам у *K. pneumoniae* может быть следствием мутаций в гене *gyrA*, кодирующем GyрA-фрагмент гиразы (резистентность к цiproфлоксацину, левофлоксацину), и в гене *parC*, который кодирует ParC-субъединицу топоизомеразы IV (резистентность к цiproфлоксацину) [66, 67].

Ген *rpsJ* кодирует у энтеробактерий рибосомальный S10 протеин. Мутации в этом гене могут существенно изменять структуру локуса, который расположен в непосредственной близости от сайта-мишени тигециклина в 30S субъединице рибосомы, снижая чувствительность *K. pneumoniae* к тигециклину [68].

Грамотрицательные ESKAPE-патогены формируют адаптивную устойчивость к полимиксинам за счет нескольких механизмов, направленных на модификацию липополисахарида (липида A). В основе всех путей модификации лежат мутации регуляторных генов. Появление мутаций в структуре гена *mgrB* – негативного регулятора каскада реакций модификации липополисахарида – является ключевой причиной адаптивной резистентности *K. pneumoniae* к колистину [69]. Ген *mgrB* кодирует небольшой трансмембранный белок, действующий в качестве отрицательного регулятора в сигнальной системе PhoPQ. Конечным результатом работы PhoPQ является добавление катионных групп – 4-амино-4-дезоксид-арабинозы (L-Ara4N) и фосфатидилэтаноламина – к липополисахариду (липиду A), что приводит к колистин-резистентности. Поломки *mgrB*-гена растормаживают PhoPQ-систему.

Другой механизм развития устойчивости к колистину у *K. pneumoniae* связан со специфическими мутациями в гене *crrB*, продукт которого – модифицированная гистидин-киназа CrrB – индуцирует регулятор CrrC, тем самым индуцируя повышенную экспрессию оперона *pmrHFJKLM* и *pmrC* (эффект, опосредованный двухкомпонентной системой PmrAB) [70]. Конечным результатом этих реакций является модификация липополисахарида (липида A) и снижение чувствительности к колистину.

Хромосомальные детерминанты, ассоциированные с резистентностью *K. pneumoniae* к фосфомицину, представлены генами *glpT*, *uhpT*, *murA* [71].

Мутации в гене глицерол-3-фосфат-транспортера *glpT* приводят к нарушению поглощения/транспорта фосфомицина [72]. Ген *uhpT* кодирует другой протеин, от которого тоже зависит поглощение/транспорт фосфомицина – глюкоза-6-фосфат транспортер [72]. Поломки *glpT*- и *uhpT*-генов ведут к формированию фосфомицинорезистентности. Другой ген, *murA*, связанный с устойчивостью к фосфомицину, обладает необычными свойствами: клинически значимая резистентность возникает как за счет его поломок, так и за счет гиперэкспрессии [73, 74].

Acinetobacter baumannii

Резистентность к бета-лактамам у представителей *A. baumannii* может быть следствием мутаций пенициллинсвязывающих белков PBP3, кодируемых геном *ftsI* (*pbp3*) [75]. Штаммы-мутанты по гену *ftsI* (*pbp3*) демон-

стрировали резистентность к меропенему, ампициллину-сульбактаму и цефидероколу.

Известно, что главным субстратом цефалоспоринов AmpC являются цефалоспорины I-IV поколений (за исключением цефепима, цефидерокола, цефтолозана). Однако AmpC способна медленно гидролизировать и цефепим, монобактамы и даже карбапенемы [76]. Обычно медленный гидролиз не имеет клинического значения, но гиперэкспрессия AmpC в сочетании с другими механизмами резистентности может обеспечивать устойчивость бактерий к цефалоспориновым (включая некоторые защищенные цефалоспорины), карбапенемам, азтреонаму. Причиной гиперэкспрессии AmpC у *A. baumannii* могут быть замены аминокислот в гене *ampC*, а также инсерция в промоторную область *ampC*-гена вставочного элемента ISAba1, содержащего суперактивные промоторные последовательности [77, 78]. Доказано, что гиперэкспрессия AmpC у штаммов *A. baumannii* даже без вовлечения других механизмов обеспечивает устойчивость к цефтазидиму и цефепиму.

Повреждение гена *ompA*, который кодирует порин наружной мембраны OmpA, снижает чувствительность *A. baumannii* к ампициллину/сульбактаму и имипенему [79]. Инактивация другого порина CarO за счет мутаций в гене *carO* ведет к снижению чувствительности к имипенему (но не меропенему) [80].

Развитие гиперфункции эффлюкс-системы AdeABC, реализуется при помощи необычного механизма. Продукты генов *adeS* и *adeR*, примыкающих к генам помпы AdeABC, подобны по структуре регуляторам некоторых двухкомпонентных систем, ингибирующим работу AdeABC. Некоторые миссенс-мутации *adeS* и *adeR* (но не нонсенс-мутации, полностью «выключающие» транскрипцию AdeABC) могут инактивировать функции их продуктов AdeS и AdeR, а следовательно – растормаживать эффлюкс. Специфические мутации в генах *adeS* и *adeR* могут приводить к возникновению резистентности к аминогликозидам (тигециклину, гентамицину), цiproфлоксацину и хлорамфениколу [81–83].

Ген *adeN* кодирует транскрипционный регулятор AdeN, который принадлежит к семейству TetR и является репрессором эффлюкс-системы AdeJK [84]. Доказано, что мутации в гене *adeN* могут формировать резистентность к макролидам, хлорамфениколу, азтреонаму, тикарциллину, миноциклину, тигециклину.

Транскрипционный регулятор AdeL репрессирует работу эффлюкс-помпы AdeFGH, мутации в гене *adeL* повышают резистентность к тетрациклинам, хлорамфениколу, клиндамицину, фторхинолонам, триметоприму, триметоприму-сульфаметоксазолу [85].

Глобальный регулятор SoxR негативно влияет на работу эффлюкс-помп AbeM, AbeS, AdeJK и AdeFGH [86]. Соответственно, поломки гена *soxR* растормаживают эффлюкс и вызывают снижение чувствительности к хлорамфениколу, тетрациклину, тигециклину, цiproфлоксацину, амикацину, триметоприму, но не к карбапенемам.

Резистентность к фторхинолонам у *A. baumannii* может быть следствием поломок гена *gyrA*, кодирующего GyрA-фрагмент гиразы, и гена *parC*, кодирую-

щего ParC-субъединицу топоизомеразы IV [87]. Роль мутаций в других локусах генов гиразы и топоизомеразы для формирования АМР у *A. baumannii* пока не подтверждена экспериментально.

Адаптивная устойчивость *A. baumannii* к полимиксинам (колистину) является следствием модификации липополисахарида (липида А) за счет мутаций в генах *pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, *miaA*, *lpxA*, *lpxB*, *lpxC*, *lpxD* и *lptD*. Основные механизмы колистинорезистентности у *A. baumannii* опосредованы мутациями в генах оперона *pmrCAB* (*pmrC*, *pmrA*, *pmrB*), который контролирует присоединение 4-амино-4-деокси-L-арабинозы (гены *pmrA*, *pmrB*) и фосфотидилэтанолamina (гены *pmrA*, *pmrB* и *pmrC*) к липополисахариду (липиду А) [88].

Ген *miaA* кодирует тРНК-диметил-аллил-дифосфат-трансферазу *MiaA*, которая является посттранскрипционным регулятором, от которого зависит синтез липополисахарида [89]. Мутации в *miaA* у *A. baumannii* вызывают 4-кратное повышение МПК колистина.

Причинами колистинорезистентности *A. baumannii* могут быть повреждения генов, кодирующих ферменты синтеза липида А, – *lpxA* (кодирует UDP-N-ацетилглюкозамин-ацилтрансферазу), *lpxD* (кодирует UDP-3-O-[3-гидроксимиристоил] глюкозамин N-ацилтрансферазу), *lpxC* (кодирует UDP-3-O-[3-гидроксимиристоил] N-ацетилглюкозаминдеацетилазу) [90]. Участие поломок генов *lpxA*, *lpxD*, *lpxC* в формировании устойчивости к колистину доказано экспериментально.

Ген *lptD* кодирует протеин наружной мембраны *LptD*, который опосредует транслокацию синтезированных молекул липополисахарида в наружную мембрану. Поломки *lptD* нарушают процесс транслокации, приводят к исчезновению липополисахарида на поверхности клеток и к утрате чувствительности к колистину [91].

Ацинетобактер природно-резистентен к фосфомицину, поэтому поиск хромосомных мутаций, детерминирующих повышение устойчивости к этому антибиотику, не имеет смысла.

Pseudomonas aeruginosa

Доказано, что мутации в двух генах пенициллин-связывающих белков *P. aeruginosa* – *ftsI* (*pbp3*) и *dacB* (*pbp4*) – вызывают снижение чувствительности к бета-лактамам антибиотикам [92–95]. Однако, механизмы формирования устойчивости, вызванной поломками этих генов, различаются. Если поломки гена *ftsI* (*pbp3*) приводят к модификации мишени – PBP3 и повышению устойчивости к цефтазидиму, азтреонаму, меропенему и имипенему, то конечный эффект от мутаций гена *dacB* (*pbp4*) дополняется гиперпродукцией хромосомной цефалоспорины *AmpC*, что приводит к снижению чувствительности к тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму и азтреонаму.

У синегнойной палочки имеются еще 2 гена, мутации в которых могут индуцировать гиперэкспрессию *AmpC*. Ген *ampD* кодирует амидазу *AmpD*, продукты которой (уридин-дифосфат-пентапептиды или UDP-пентапептиды) в норме репрессируют транскрипционный активатор *AmpR*, усиливающий экспрессию *AmpC*. Конечным ре-

зультатом поломки *ampD*-гена является гиперэкспрессия *AmpC* [96–99]. Однако *AmpR* является необычным регулятором, который существует в двух конформациях, одна из которых ингибирует *AmpC*. Некоторые специфические мутации у *P. aeruginosa*, происходящие непосредственно в *ampR*, приводят к преобладанию ингибирующей формы *AmpR* и прямому растормаживанию *AmpC* [94]. Экспериментально подтверждено, что поломки генов *ampD* и *ampR* снижают чувствительность к тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму и азтреонаму.

К настоящему времени изучена роль трех поринов наружной мембраны, через которые осуществляется транспорт карбапенемов в периплазматическое пространство. Порин *OprD* обеспечивает транспорт имипенема и в меньшей степени – меропенема, порины *OpdP* и *OpdD* транспортируют меропенем [100–102]. Соответственно при дефектах генов *oprD*, *opdP*, *opdD* возможно снижение чувствительности к имипенему (мутации в *oprD*) и меропенему. Однако в подавляющем большинстве случаев клиническая значимость поломок поринов *OprD*, *OpdP* и *OpdD* возникает лишь в случаях их сочетания с другими механизмами карбапенморезистентности.

Сведения о поринах наружной мембраны, транспортирующих другие антибиотики, противоречивы и требуют дополнительной экспериментальной верификации [103].

Повреждение гена *texR*, кодирующего транскрипционный регулятор *MexR*, подавляющий функцию эффлюкс-системы *MexAB-OprM* синегнойной палочки, приводит к возникновению гиперэффлюкс-опосредованной устойчивости к бета-лактамам [104–105]. Мутации в генах транскрипционных факторов *nalC* и *nalD* играют аналогичную роль – индуцируют гиперэкспрессию *MexAB-OprM* [106–107]. Мутации в генах *texR*, *nalC*, *nalD* могут снижать чувствительность к тикарциллину-клавуланату, цефтазидиму, цефепиму, азтреонаму, меропенему, фторхинолонам.

Другие эффлюкс-системы *P. aeruginosa* *MexCD-OprJ* и *MexEF-OprN* в норме находятся под влиянием репрессора *NfxB*. Мутации в гене *nfxB* могут приводить к растормаживанию этих систем и их гиперфункции [108, 109]. Следствием поломки гена *nfxB* является развитие устойчивости к цефтазидиму, цiproфлоксацину, левифлоксацину.

Эффлюкс-система *P. aeruginosa* *MexEF-OprN* негативно регулируется репрессором *MexS*, мутации в *texS*-гене приводят к гиперэкспрессии *MexEF-OprN* и снижению чувствительности к фторхинолонам [109]. Кроме того, повреждение *texS* может опосредованно активировать другие эффлюкс-системы, повышая устойчивость к тобрамицину и амикацину (через гиперфункцию *MexXY-OprM*), тикарциллину и азтреонаму (через *MexAB-OprM*) [109].

Мутации в *texT* могут приводить к формированию АМР двояким путем – через индукцию гиперфункции эффлюкс-системы *MexEF-OprN* (отвечает за выведение фторхинолонов) и через подавление экспрессии вышеописанного порина *OprD*, который обеспечивает транс-

порт имипенема и меропенема внутрь клетки [109]. Эффект *mexT*-опосредованной гиперэкспрессии MexEF-OprN является парадоксальным и зависит от варианта мутации. При некоторых аминокислотных заменах MexT может снижать функцию MexEF-OprN, повышая чувствительность клетки к фторхинолонам.

MexZ является негативным регулятором эффлюкс-системы MexXY-OprM, мутации в гене *mexZ* снижают чувствительность к фторхинолонам, макролидам, тетрациклам, аминогликозидам, хлорамфениколу, линкомицину и большинству β-лактамов (цефепиму, меропенему и др.), но не к новобицину, некоторым β-лактамам (карбенициллину, цефтазидиму, оксацефему, имипенему, азтреонаму), полимиксинам. [110].

Резистентность к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) может формироваться у *P. aeruginosa* из-за мутаций в генах *gyrA* (кодирует GyrA-фрагмент ДНК-гиразы), *gyrB* (кодирует GyrB-субъединицу ДНК-гиразы), *parC* (кодирует ParC-субъединицу топоизомеразы IV) и *parE* (кодирует ParE-субъединицу топоизомеразы IV) [111].

Базовые механизмы формирования адаптивной устойчивости *P. aeruginosa* к колистину подобны механизмам полимиксинорезистентности других грамотрицательных патогенов и реализуются за счет повреждения регуляторных генов. Двухкомпонентная регуляторная система PmrAB отвечает за модуляцию включения арабинозы в синтез липида А, поэтому мутации в генах *pmrA* и *pmrB* могут вызывать повышение устойчивости к колистину [112]. Другая двухкомпонентная регуляторная система PhoPQ опосредованно контролирует сборку липида А, а мутации в генах *phoP* и *phoQ* приводят к добавлению 4-амино-L-арабинозы в структуру липида А и возникновению резистентности к колистину [113, 114]. Наблюдения, касающиеся мутаций в генах двухкомпонентных регуляторных систем ColRS и CprRS, являются противоречивыми [115]. Мутации в генах *colR*, *colS*, *cprR* и *cprS* могут подавлять присоединение 4-амино-L-арабинозы в структуру липида А, восстанавливая чувствительность к полимиксинам у штаммов с делецией *phoQ*-гена. Однако на модели клинического изолята *P. aeruginosa* описан феномен усиления устойчивости к полимиксину при сочетании делеции гена *phoQ* и мутантных аллелей *colRS* и *cprS*. Вероятно, реализация описанных процессов происходит опосредованно с вовлечением неизвестных промежуточных регуляторов.

Muller С. и соавт. установили, что повреждения генов *parR* и *parS* двухкомпонентной регуляторной системы ParRS, регулирующей синтез липополисахарида, могут приводить к развитию резистентности к колистину [116]. Другие выводы Muller С. и соавт. о ParRS-индуцированной множественной устойчивости к антибиотикам требуют уточнения в связи с наличием явных несоответствий между собственными генетическими и фенотипическими результатами [116].

Устойчивость к фосфомицину у *P. aeruginosa* может быть связана с поломками гена *glpT*, кодирующего глицерол-3-фосфат-пермеазу (GlpT), от которого зависит

транспорт фосфомицина до мишени. В отличие от энтеробактерий, у *P. aeruginosa* транспортная система фосфомицина не зависит от гексоза-фосфат-транспортера UhpT, поэтому *glpT* является в настоящее время единственным хромосомным геном, мутации в котором могут повышать устойчивость к фосфомицину [117]. Следует помнить, что оценка клинической значимости хромосомных вариантов фосфомицинорезистентности затрудняется тем, что в рекомендациях EUCAST и CLSI для *P. aeruginosa* отсутствуют критерии интерпретации результатов определения чувствительности к фосфомицину.

Enterobacter spp.

Среди генов пенициллинсвязывающих белков роль в возникновении устойчивости к бета-лактамам экспериментально доказана только для гена *dacB* (*pbp4*), кодирующего PBP4. Чувствительность штаммов *Enterobacter cloacae* с делецией по этому гену к цефотаксиму и цефтазидиму снижается в 32 и 16 раз соответственно [118].

Представители рода *Enterobacter* являются природными продуцентами цефалоспоринызы AmpC, гены протеинов, участвующих в регуляции экспрессии AmpC могут играть роль в формировании AMP к антисинегнойным бета-лактамам. Например, поломка гена амидазы *ampD* вызывала увеличение устойчивости к пиперациллину-тазобактму в 8 раз, цефотаксиму и цефтазидиму – в 32 и 16 раз соответственно, резистентность к цефепиму росла примерно в 33 раза (хотя и не достигала уровня «резистентный» согласно EUCAST) [118]. Механизм *ampD*-зависимой резистентности аналогичен описанному выше для *P. aeruginosa*.

Экспериментально доказана роль поринов наружной мембраны OmpF и OmpC в транспорте бета-лактамов. Скорости транспорта разных антибиотиков через эти порины существенно различаются между собой. Например, цефтазидим в два раза активнее транспортируется через OmpF, чем цефепим [119]. Мутации в генах этих поринов *ompE35* (*ompF*) и *ompE36* (*ompC*) могут приводить к снижению чувствительности к антибиотикам группы бета-лактамов.

Роль поринов OmpD в транспорте антибиотиков дискутируется. Существуют данные о значимости OmpD в транспорте антибиотиков и о роли *ompD*-мутаций в возникновении устойчивости к цефепиму, цефтазидиму и эртапенему [120]. Однако заключения о *ompD*-порин-опосредованной резистентности сделаны на основании исследования клинических изолятов и не подтверждены генно-инженерными моделями.

Функция регуляторного протеина RamR в развитии AMP у *Enterobacter* аналогична вышеописанной для *K. pneumoniae*. Регуляторный протеин RamR *Enterobacter* в норме репрессирует эффлюкс-систему AcrAB-TolC и активирует экспрессию поринов OmpE35 (OmpF) и OmpE36 (OmpC) [121]. Поломки гена *ramR* ингибируют экспрессию поринов OmpE35 (OmpF) и OmpE36 (OmpC), а также индуцируют гиперфункцию AcrAB-TolC. Исходя из ортологии RamR вида *Klebsiella aerogenes* (до недавнего времени известного как *Enterobacter aerogenes*) и видов *Enterobacter* spp. логично предположить, что му-

тации *ramR*-гена могут играть роль в развитии устойчивости видов *Enterobacter* spp. к имипенему, меропенему, тетрациклину и хлорамфениколу [121].

Другой репрессор *OqxR* играет роль в подавлении эффлюкс-системы *OqxAB*. Мутации в гене *oqxR* могут снижать чувствительность *Enterobacter* spp. к фторхинолонам (ципрофлоксацину), хлорамфениколу и триметоприму [64].

Делеции в гене *acrA*, кодирующем структурный элемент глобальной эффлюкс-системы *AcrAB-TolC*, ведут к парадоксальному эффекту – повышают устойчивость к хлорамфениколу и снижают к бета-лактамам, макролидам и тетрациклину [122].

Гипотетически можно предположить, что к формированию устойчивости к цiproфлоксацину, хлорамфениколу и тетрациклинам (включая тигециклин) могут приводить поломки гена *acrR*. Предположение основано на исследовании функций генов-ортологов других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. [123]. Локальный репрессор *AcrR* препятствует гиперэкспрессии эффлюкс-системы *AcrAB-TolC*. Мутации в *acrR*-гене приводят к растормаживанию эффлюкса и формированию АМР (ципрофлоксацин, хлорамфеникол, тетрациклины).

Резистентность к фторхинолонам у представителей *Enterobacter* spp. может быть обусловлена мутациями в гене *gyrA*, кодирующем *GyrA*-фрагмент гиразы, и в гене

parC, который кодирует *ParC*-субъединицу топоизомеразы IV [124].

На основании структурного и функционального сходства гена *rpsJ* с генами-ортологами других представителей семейства *Enterobacteriaceae* можно предположить, что мутации в этом гене у *Enterobacter* spp., кодирующем рибосомальный S10 протеин, могут приводить к снижению чувствительности к тигециклину [125].

Поломки гена *mgrB* детерминируют резистентности *Enterobacter* spp. к полимиксинам (колистину), повышая МИК колистина до 128–512 мкг/мл [126].

Хромосомные детерминанты резистентности *Enterobacter* spp. к фосфомицину аналогичны описанным выше для *K. pneumoniae* и представлены генами *glpT*, *uhpT*, *murA* [72]. Еще раз акцентируем внимание на то, что ген *murA*, связанный с устойчивостью к фосфомицину, как и у *K. pneumoniae*, обладает необычными свойствами: клинически значимая резистентность возникает как за счет его поломки, так и за счет гиперэкспрессии [73, 74].

Заключение

В Таблице 1 суммированы хромосомные гены ESCAPE-патогенов, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к антибиотикам. Безусловно, этот перечень является незаконченным и будет дополняться по мере накопления знаний о регуляторных сетях бактери-

Таблица 1. Хромосомные гены ESCAPE-патогенов, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к антибиотикам

<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
Гены пенициллиносвязывающих белков (PBP)					
<i>pbp5</i> [21]	<i>pbp1</i> [28, 29] <i>pbp2</i> [28, 29] <i>pbp3</i> [28, 29] <i>pbp4</i> [29]		<i>ftsI</i> (<i>pbp3</i>) [75]	<i>ftsI</i> (<i>pbp3</i>) [92, 93] <i>dacB</i> (<i>pbp4</i>) [94, 95]	<i>dacB</i> (<i>pbp4</i>) [118]
Гены протеинов, влияющих на продукцию PBP4					
	<i>gdpP</i> [29] <i>yjbH</i> [29]				
Гены, регулирующие экспрессию АмрС					
			<i>ampC</i> [76, 77] <i>ampC</i> upstream region [77, 78]	<i>ampD</i> [96, 97, 98, 99] <i>ampR</i> [94]	<i>ampD</i> [118]
Гены поринов наружной мембраны					
		<i>ompK35</i> [55, 56] <i>ompK36</i> [55, 56] <i>ompK37</i> [57] <i>ompK38</i> [56] <i>lamb</i> [56, 58] <i>phoE</i> [56] <i>ompK26</i> [56] <i>kpnO</i> [59]	<i>ompA</i> [79] <i>carO</i> [80]	<i>oprD</i> [100] <i>opdP</i> [101] <i>opdD</i> [102]	<i>ompE35</i> (<i>ompF</i>) [119] <i>ompE36</i> (<i>ompC</i>) [119] <i>ompD</i> [120]
Гены, регулирующие экспрессию эффлюкс-помп					
	<i>mgrA</i> [30, 31, 32] <i>sarZ</i> [30, 33] <i>norG</i> [31, 34] <i>mepR</i> [35, 36]	<i>ramR</i> [60, 61] <i>acrR</i> [62] <i>oqxR</i> [61, 63, 64] KPN_RS19865 [65]	<i>adeS</i> [81, 82, 83] <i>adeR</i> [81, 82, 83] <i>adeN</i> [84]	<i>mexR</i> [104, 105] <i>nalC</i> [106, 107] <i>nalD</i> [106, 107] <i>nfxB</i> [108, 109]	<i>ramR</i> [121] <i>acrA</i> [122] <i>acrR</i> [123] <i>oqxR</i> [64]

Продолжение таблицы 1

<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
	<i>arlS</i> [37]		<i>adel</i> [85]	<i>mexS</i> [109]	
	<i>arlR</i> [37]		<i>soxR</i> [86]	<i>mexT</i> [109]	
				<i>mexZ</i> [110]	
Гены ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы IV					
<i>gyrA</i> [22]	<i>gyrA</i> [38]	<i>gyrA</i> [66]	<i>gyrA</i> [87]	<i>gyrA</i> [111]	<i>gyrA</i> [124]
<i>parC</i> [22]	<i>parC</i> (<i>grlA</i>) [38]	<i>parC</i> [67]	<i>parC</i> [87]	<i>gyrB</i> [111]	<i>parC</i> [124]
				<i>parC</i> [111]	
				<i>parE</i> [111]	
Гены рибосомальных протеинов					
<i>rplC</i> [23]	<i>rplC</i> [39]	<i>rpsJ</i> [68]			<i>rpsJ</i> [125]
<i>rplD</i> [23]	<i>rplD</i> [40]				
	<i>rplV</i> [39, 41]				
	<i>rplF</i> (<i>fusE</i>) [42]				
	<i>fusA</i> [42]				
Гены, регулирующие модификацию липополисахарида (липиды A)					
		<i>mgrB</i> [69, 70]	<i>pmrA</i> [88]	<i>pmrA</i> [112]	<i>mgrB</i> [126]
		<i>crrB</i> [70]	<i>pmrB</i> [88]	<i>pmrB</i> [112]	
			<i>pmrC</i> [88]	<i>phoP</i> [113, 114]	
			<i>miaA</i> [89]	<i>phoQ</i> [113, 114, 115]	
			<i>lpxA</i> [90]	<i>parR</i> [116]	
			<i>lpxD</i> [90]	<i>parS</i> [116]	
			<i>lpxC</i> [90]		
			<i>lptD</i> [91]		
Гены транспортеров и мишеней фосфомицина					
<i>murA</i> [24]	<i>uhpT</i> [43]	<i>murA</i> [71, 72, 73, 74]		<i>glpT</i> [117]	<i>glpT</i> [72]
	<i>glpT</i> [43]	<i>glpT</i> [71, 72]			<i>uhpT</i> [72]
		<i>uhpT</i> [71, 72]			<i>murA</i> [73, 74]
Гены-мишени рифамицинов					
<i>rpoB</i> [25]	<i>rpoB</i> [44, 45]				
Гены, регулирующие метаболизм клеточной стенки					
<i>cls</i> [26]	<i>walK</i> (<i>yycG</i>) [46, 47, 48]				
<i>yycG</i> [26]	<i>walR</i> (<i>yycF</i>) [46, 47]				
	<i>graS</i> [46, 47, 48]				
	<i>sle1</i> [49]				
	<i>vraS</i> [48, 50, 51]				
	<i>vraT</i> [51]				
	<i>mprF</i> [48, 52]				
	<i>pgsA</i> [53]				
Гены с неизвестным механизмом действия					
<i>eatA</i> [27]	<i>tcaA</i> [54]				

ального метаболизма. Но уже сегодня можно заявить, что обилие и многообразие хромосомных генов, мутации в которых индуцируют АМР, может обеспечить быструю адаптацию патогена к антимикробным препаратам за счет создания многоуровневой системы нейтрализации антибиотиков. Анализ механизмов АМР конкретного патогена с позиции, учитывающей лишь плазмидные гены резистентности, является недостаточным. Полный профиль механизмов АМР должен включать оценку состояния хромосомных генов, мутации в которых приводят к повышению устойчивости к антибиотикам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственному заданию «Разработка программного продукта (алгоритма) для выявления неканонических генетических детерминант антибиотикорезистентности в геномах клинически значимых бактерий» (ЕГИСУ НИОКТР № 121073000021-9).

Литература

1. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti F. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309-318. DOI: 10.1179/204773215Y.0000000030
2. CDC's Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (2019 AR Threats Report). Available at: www.hhs.gov/sites/default/files/michael-craig-cdc-talk-thursday-am-508.pdf. Accessed March 10, 2023.
3. Boucher H.W, Talbot G.H, Bradley J.S, Edwards J.E, Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12. DOI: 10.1086/599017
4. Takayama Y., Tanaka T., Oikawa K., Fukano N., Goto M., Takahashi T. Prevalence of *blaZ* gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in *Staphylococcus aureus* isolates from Japan. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):155-159. DOI: 10.3343/alm.2018.38.2.155
5. Kadlec K., Fessler A.T., Hauschild T., Schwarz S. Novel and uncommon antimicrobial resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(8):745-55. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03842.x
6. Goots T. Global dissemination of lactamases mediated resistance to cephalosporins and carbapenems. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(2):317-327. DOI: 10.1586/14787210.2.2.317
7. Cayci Y.T., Coban A.Y., Gunaydin M. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Indian J Med Microbiol*. 2014; 32(3):285-289. DOI: 10.4103/0255-0857.136567
8. Markley J.L., Wenciewicz T.A. Tetracycline-inactivating enzymes. *Front Microbiol*. 2018;9:1058. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01058
9. Ito R., Mustapha M., Tomich A.D., Callaghan J.D., McElheny C.L., Mettus R.T., et al. Widespread fosfomicin resistance in Gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene. *mBio*. 2017;8(4):e00749-17. DOI: 10.1128/mBio.00749-17
10. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(5):519-542. DOI: 10.1016/j.femsre.2004.04.001
11. Heidary M., Bahramian A., Hashemi A., Goudarzi M., Omrani V.F., Eslami G., et al. Detection of *acrA*, *acrB*, *aac(6)-Ib-cr*, and *qepA* genes among clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2017;64(1):63-69. DOI: 10.1556/030.63.2016.011
12. Tang Y., Shen P., Liang W., Jin J., Jiang X. A putative multireplicon plasmid co-harboring beta-lactamase genes *blaKPC-2*, *blaCTX-M-14* and *blaTEM-1* and trimethoprim resistance gene *dhfrA25* from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 11 strain in China. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171339. DOI: 10.1371/journal.pone.0171339
13. Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., et al. 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):161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
14. Li L., Ye L., Zhang S., Meng H. Isolation and identification of aerobic bacteria carrying tetracycline and sulfonamide resistance genes obtained from a meat processing plant. *J Food Sci*. 2016;81(6):M1480-M1484. DOI: 10.1111/1750-3841.13318
15. Noureen M., Tada I., Kawashima T., Arita M. Rearrangement analysis of multiple bacterial genomes. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(23):1-10. DOI: 10.1186/s12859-019-3293-4
16. Darmon E., Leach D R. Bacterial genome instability. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(1):1-39. DOI: 10.1128/MMBR.00035-13
17. Hoeksema M., Jonker M. J., Bel K., Brul S., Ter Kuile B.H. Genome rearrangements in *Escherichia coli* during de novo acquisition of resistance to a single antibiotic or two antibiotics successively. *BMC Genomics*. 2018;19(1):973. DOI: 10.1186/s12864-018-5353-y
18. Shamina O.V., Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Alyabieva N.M., Polikarpova S.V., Karaseva O.V., Mayanskiy N.A. Emergence of a ST307 clone carrying a novel insertion element MITEKpn1 in the *mgrB* gene among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Moscow, Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(2):105850. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.007
19. Jiang X., Hall A.B., Arthur T.D., Plichta D.R., Covington C.T., Poyet M., et al. Invertible promoters mediate bacterial phase variation, antibiotic resistance, and host adaptation in the gut. *Science*. 2019;363(6423):181-187. DOI: 10.1126/science.aau5238
20. Mesbah-Uddin M., Gulbrandtsen B., Iso-Touru T., Vilkki J., De Koning D.J., Boichard D., et al. Genome-wide mapping of large deletions and their population-genetic properties in dairy cattle. *DNA Research*. 2018;25(1):49-59. DOI: 10.1093/dnares/dsx037
21. Novais C., Tedim A.P., Lanza V.F., Freitas A.R., Silveira E., Escada R., et al. Co-diversification of *Enterococcus faecium* core genomes and PBP5: evidences of *pbp5* horizontal transfer. *Front Microbiol*. 2016;7:1581. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01581
22. el Amin N., Jalal S., Wretling B. Alterations in *GyrA* and *ParC* associated with fluoroquinolone resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):947-949. DOI: 10.1128/AAC.43.4.947
23. Chen H., Wu W., Ni M., Liu Y., Zhang J., Xia F., et al. Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and *Staphylococcus cohnii* from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. Linezolid-resistant clinical isolates of enterococci and *Staphylococcus cohnii* from a multicentre study in China: molecular epidemiology and resistance mechanisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(4):317-321. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.008
24. Guo Y., Tomich A.D., McElheny C.L., Cooper V.S., Tait-Kamradt A., Wang M., et al. High-level fosfomicin resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(11):1902. DOI: 10.3201/eid2311.171130
25. Enne V.I., Delsol A.A., Roe J.M., Bennett P.M. Rifampicin resistance and its fitness cost in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):203-207. DOI: 10.1093/jac/dkh044
26. Tran T.T., Panesso D., Gao H., Roh J.H., Munita J.M., Reyes J., et al. Whole-genome analysis of a daptomycin-

- susceptible *Enterococcus faecium* strain and its daptomycin-resistant variant arising during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):261-268. DOI: 10.1128/AAC.01454-12
27. Isnard C., Malbruny B., Leclercq R., Cattoir V. Genetic basis for *in vitro* and *in vivo* resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins (LSAP phenotype) in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(9):4463-4469. DOI: 10.1128/AAC.01030-13
 28. Ba X., Harrison E.M., Edwards G.F., Holden M.T., Larsen A.R., Petersen A., et al. Novel mutations in penicillin-binding protein genes in clinical *Staphylococcus aureus* isolates that are methicillin resistant on susceptibility testing, but lack the *mec* gene. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):594-597. DOI: 10.1093/jac/dkt418
 29. Argudín M.A., Roisin S., Nienhaus L., Dodémont M., De Mendonça R., Nonhoff C., Denis O. Genetic diversity among *Staphylococcus aureus* isolates showing oxacillin and/or cefoxitin resistance not linked to the presence of *mec* genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e00091-18. DOI: 10.1128/AAC.00091-18
 30. Truong-Bolduc Q.C., Dunman P.M., Strahilevitz J., Projan S.J., Hooper D.C. MgrA is a multiple regulator of two new efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2005;187(7):2395-2405. DOI: 10.1128/JB.187.7.2395-2405.2005
 31. Truong-Bolduc Q.C., Strahilevitz J., Hooper D.C. NorC, a new efflux pump regulated by MgrA of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1104-1107. DOI: 10.1128/AAC.50.3.1104-1107.2006
 32. Truong-Bolduc Q.C., Wang Y., Hooper D.C. Tet38 efflux pump contributes to fosfomicin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8):e00927-18. DOI: 10.1128/AAC.00927-18
 33. Chen P.R., Nishida S., Poor C.B., Cheng A., Bae T., Kuechenmeister L., et al. A new oxidative sensing and regulation pathway mediated by the MgrA homologue SarZ in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol.* 2009;71(1):198-211. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06518.x
 34. Truong-Bolduc Q.C., Dunman P.M., Eidem T., Hooper D.C. Transcriptional profiling analysis of the global regulator NorG, a GntR-like protein of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2011;193(22):6207-6214. DOI: 10.1128/JB.05847-11
 35. Kaatz G.W., McAleese F., Seo S.M. Multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* due to overexpression of a novel multidrug and toxin extrusion (MATE) transport protein. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1857-1864. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1857-1864.2005
 36. McAleese F., Petersen P., Ruzin A., Dunman P.M., Murphy E., Projan S.J., Bradford P.A. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1865-1871. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1865-1871.2005
 37. Fournier B., Aras R., Hooper D.C. Expression of the multidrug resistance transporter NorA from *Staphylococcus aureus* is modified by a two-component regulatory system. *J Bacteriol.* 2000;182(3):664-671. DOI: 10.1128/jb.182.3.664-671.2000
 38. Tanaka M., Wang T., Onodera Y., Uchida Y., Sato K. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2000;6(3):131-139. DOI: 10.1007/s101560070010
 39. Wali M., Shah M.S., Rehman T.U., Wali H., Hussain M., Zaman L., et al. Detection of linezolid resistance *cf* gene among MRSA isolates. *J Infect Public Health.* 2022;15(10):1142-1146. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.09.002
 40. Prunier A.L., Trong H.N.G., Tande D., Segond C., Leclercq R. Mutation of L4 ribosomal protein conferring unusual macrolide resistance in two independent clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist.* 2005;11(1):18-20. DOI: 10.1089/mdr.2005.11.18
 41. Malbruny B., Canu A., Bozdogan B., Fantin B., Zarrouk V., Dutka-Malen S., et al. Resistance to quinupristin-dalfopristin due to mutation of L22 ribosomal protein in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(7):2200-2207. DOI: 10.1128/AAC.46.7.2200-2207.2002
 42. Lannergård J., Norström T., Hughes D. Genetic determinants of resistance to fusidic acid among clinical bacteremia isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2059-2065. DOI: 10.1128/AAC.00871-08
 43. Chen T., Zhao L., Liu Y., Wang Y.N., Jian Y., Zhao N., et al. Mechanisms of high-level fosfomicin resistance in *Staphylococcus aureus* epidemic lineage ST5. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2816-2826. DOI: 10.1093/jac/dkac236
 44. Aubry-Damon H., Soussy C.J., Courvalin P. Characterization of mutations in the *rpoB* gene that confer rifampin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(10):2590-2594. DOI: 10.1128/AAC.42.10.2590
 45. Cui L., Isii T., Fukuda M., Ochiai T., Neoh H.M., Caramo I.L., et al. An RpoB mutation confers dual heteroresistance to daptomycin and vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5222-5233. DOI: 10.1128/AAC.00437-10
 46. Dubrac S., Boneca I.G., Poupel O., Msadek T. New insights into the Walk/WalR (YycG/YycF) essential signal transduction pathway reveal a major role in controlling cell wall metabolism and biofilm formation in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2007;189(22):8257-8269. DOI: 10.1128/JB.00645-07
 47. Zhu J., Liu B., Shu X., Sun B. A novel mutation of walk confers vancomycin-intermediate resistance in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol.* 2021;311(2):151473. DOI: 10.1016/j.ijmm.2021.151473
 48. Sabat A.J., Tinell M., Grundmann H., Akkerboom V., Monaco M., Del Grosso M., et al. Daptomycin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with novel non-synonymous mutations in the *mprF* and *vraS* genes: a new insight into daptomycin resistance. *Front Microbiol.* 2018;9:2705. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02705
 49. Katayama Y., Sekine M., Hishinuma T., Aiba Y., Hiramatsu K. Complete reconstitution of the vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* phenotype of strain Mu50 in vancomycin-susceptible *S. aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3730-3742. DOI: 10.1128/AAC.00420-16
 50. Cui L., Neoh H.M., Shoji M., Hiramatsu K. Contribution of *vraSR* and *graSR* point mutations to vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1231-1234. DOI: 10.1128/AAC.01173-08

51. Hu Q., Peng H., Rao X. Molecular events for promotion of vancomycin resistance in vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol.* 2016;7:1601. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01601
52. Ernst C.M., Peschel A. MprF-mediated daptomycin resistance. *Int J Med Microbiol.* 2019;309(5):359-363. DOI: 10.1016/j.ijmm.2019.05.010
53. Lasek-Nesselquist E., Lu J., Schneider R., Ma Z., Russo V., Mishra S., et al. Insights into the evolution of *Staphylococcus aureus* daptomycin resistance from an *in vitro* bioreactor model. *Front Microbiol.* 2019;10:345. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00345
54. Maki H., McCallum N., Bischoff M., Wada A., Berger-Bächli B. *tcaA* inactivation increases glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):1953-1959. DOI: 10.1128/AAC.48.6.1953-1959.2004
55. Doménech-Sánchez A., Martínez-Martínez L., Hernández-Allés S., del Carmen Conejo M., Pascual A., Tomás J.M., et al. Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3332-3335. DOI: 10.1128/AAC.47.10.3332-3335.2003
56. Rocker A., Lacey J.A., Belousoff M.J., Wilksch J.J., Strugnell R.A., Davies M.R., Lithgow T. Global trends in proteome remodeling of the outer membrane modulate antimicrobial permeability in *Klebsiella pneumoniae*. *MBio.* 2020;11(2):e00603-20. DOI: 10.1128/mBio.00603-20
57. Doménech-Sánchez A., Hernández-Allés S., Martínez-Martínez L., Benedí V.J., Albertí S. Identification and characterization of a new porin gene of *Klebsiella pneumoniae*: its role in β -lactam antibiotic resistance. *J Bacteriol.* 1999;181(9):2726-2732. DOI: 10.1128/jb.181.9.2726-2732.1999
58. García-Sureda L., Juan C., Doménech-Sánchez A., Albertí S. Role of *Klebsiella pneumoniae* LamB porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1803-1805. DOI: 10.1128/AAC.01441-10
59. Srinivasan V.B., Venkataramaiah M., Mondal A., Vaidyanathan V., Govil T., Rajamohan G. Functional characterization of a novel outer membrane porin KpnO, regulated by PhoBR two-component system in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. *PLoS One.* 2012;7(7):e41505. DOI: 10.1371/journal.pone.0041505
60. Jiménez-Castellanos J.C., Wan Ahmad Kamil W.N.I., Cheung C.H.P., Tobin M.S., Brown J., Isaac, S.G., et al. Comparative effects of overproducing the AraC-type transcriptional regulators MarA, SoxS, RarA and RamA on antimicrobial drug susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):1820-1825. DOI: 10.1093/jac/dkw088
61. Xu Q., Jiang J., Zhu Z., Xu T., Sheng Z.K., Ye M., et al. Efflux pumps AcrAB and OqxAB contribute to nitrofurantoin resistance in an uropathogenic *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(2):223-227. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.004
62. Padilla E., Llobet E., Doménech-Sánchez A., Martínez-Martínez L., Bengoechea J.A., Albertí S. *Klebsiella pneumoniae* AcrAB efflux pump contributes to antimicrobial resistance and virulence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):177-183. DOI: 10.1128/AAC.00715-09
63. Veleba M., Higgins P.G., Gonzalez G., Seifert H., Schneiders T. Characterization of RarA, a novel AraC family multidrug resistance regulator in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4450-4458. DOI: 10.1128/AAC.00456-12
64. Li J., Zhang H., Ning J., Sajid A., Cheng G., Yuan Z., Hao H. The nature and epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8(1):1-13. DOI: 10.1186/s13756-019-0489-3
65. Ni R.T., Onishi M., Mizusawa M., Kitagawa R., Kishino T., Matsubara F., et al. The role of RND-type efflux pumps in multidrug-resistant mutants of *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-10. DOI: 10.1038/s41598-020-67820-x
66. Fu Y., Zhang W., Wang H., Zhao S., Chen Y., Meng F., et al. Specific patterns of *gyrA* mutations determine the resistance difference to ciprofloxacin and levofloxacin in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):1-6. DOI: 10.1186/1471-2334-13-8
67. Chen F.J., Lauderdale T.L., Ho M., Lo H.J. The roles of mutations in *gyrA*, *parC*, and *ompK35* in fluoroquinolone resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist.* 2003;9(3):265-271. DOI: 10.1089/107662903322286472
68. Villa L., Feudi C., Fortini D., García-Fernández A., Carrattoli, A. Genomics of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* sequence type 512 clone highlights the role of RamR and ribosomal S10 protein mutations in conferring tigecycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1707-1712. DOI: 10.1128/AAC.01803-13
69. Poirel L., Jayol A., Bontron S., Villegas M.V., Ozdamar M., Türkoglu S., Nordmann P. The *mgrB* gene as a key target for acquired resistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):75-80. DOI: 10.1093/jac/dku323
70. Cheng Y.H., Lin T.L., Lin Y.T., Wang J.T. Amino acid substitutions of CrrB responsible for resistance to colistin through CrrC in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3709-3716. DOI: 10.1128/AAC.00009-16
71. Lu P.L., Hsieh Y.J., Lin J.E., Huang J.W., Yang T.Y., Lin L., Tseng S.P. Characterisation of fosfomycin resistance mechanisms and molecular epidemiology in extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(5):564-568. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.013
72. Kahan F.M., Kahan J.S., Cassidy P.J., Kropp H. The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci.* 1974;235(0):364-386. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1974.tb43277.x
73. Zurfluh K., Treier A., Schmitt K., Stephan R. Mobile fosfomycin resistance genes in Enterobacteriaceae – an increasing threat. *Microbiologyopen.* 2020;9(12):e1135. DOI: 10.1002/mbo3.1135
74. Couce A., Briales A., Rodríguez-Rojas A., Costas C., Pascual Á., Blázquez J. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*: MurA confers clinical resistance at low fitness cost. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2767-2769. DOI: 10.1128/AAC.06122-11
75. Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens.* 2021;10(3):373. DOI: 10.3390/pathogens10030373
76. Jacoby G.A. AmpC β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161-182. DOI: 10.1128/CMR.00036-08

77. Rodríguez-Martínez J.M., Poirel L., Nordmann P. Genetic and functional variability of AmpC-type β -lactamases from *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4930-4933. DOI: 10.1128/AAC.00427-10
78. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:219-226. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024
79. Iyer R., Moussa S.H., Durand-Reville T.F., Tommasi R., Miller A. *Acinetobacter baumannii* OmpA is a selective antibiotic permeant porin. *ACS Infect Dis.* 2017;4(3):373-381. DOI: 10.1021/acscinfed.7b00168
80. Catel-Ferreira M., Coadou G., Molle V., Mugnier P., Nordmann P., Siroy A., et al. Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2053-2056. DOI: 10.1093/jac/dkr267
81. Marchand I., Damier-Piolle L., Courvalin P., Lambert T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9):3298-3304. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3298-3304.2004
82. Coyne S., Courvalin P., Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):947-953. DOI: 10.1128/AAC.01388-10
83. Xu C.F., Bilya S.R., Xu W. *adeABC* efflux gene in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbes New Infect.* 2019;30:100549. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100549
84. Rosenfeld N., Bouchier C., Courvalin P., Périchon B. Expression of the resistance-nodulation-cell division pump AdeIJK in *Acinetobacter baumannii* is regulated by AdeN, a TetR-type regulator. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2504-2510. DOI: 10.1128/AAC.06422-11
85. Coyne S., Rosenfeld N., Lambert T., Courvalin P., Périchon B. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4389-4393. DOI: 10.1128/AAC.00155-10
86. Li H., Wang Q., Wang R., Zhang Y., Wang X., Wang H. Global regulator SoxR is a negative regulator of efflux pump gene expression and affects antibiotic resistance and fitness in *Acinetobacter baumannii*. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e7188. DOI: 10.1097/MD.00000000000007188
87. Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014;53(10):1565-1574. DOI: 10.1021/bi5000564
88. Nodari C.S., Fuchs S.A., Xanthopoulou K., Cayô R., Seifert H., Gales A.C., et al. pmrCAB Recombination events among colistin-susceptible and-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates belonging to international clone 7. *mSphere.* 2021;6(6):e0074621. DOI: 10.1128/msphere.00746-21
89. Sun B., Liu H., Jiang Y., Shao L., Yang S., Chen D. New mutations involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *mSphere.* 2020;5(2):e00895-19 DOI: 10.1128/mSphere.00895-19
90. Moffatt J.H., Harper M., Boyce J.D. Mechanisms of polymyxin resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1145:55-71. DOI: 10.1007/978-3-030-16373-0_5
91. Bojkovic J., Richie D.L., Six D.A., Rath C.M., Sawyer W.S., Hu Q., Dean C.R. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* *lptD* deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *J Bacteriol.* 2016;198(4):731-741. DOI: 10.1128/JB.00639-15
92. Glen K.A., Lamont I.L. β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: current status, future prospects. *Pathogens.* 2021;10(12):1638. DOI: 10.3390/pathogens10121638
93. López-Causapé C., Sommer L.M., Cabot G., Rubio R., Ocampo-Sosa A.A., Johansen H.K., et al. Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* mutational resistance in an international cystic fibrosis clone. *Sci Rep.* 2017;7(1):5555. DOI: 10.1038/s41598-017-05621-5
94. Torrens G., Hernández S.B., Ayala J.A., Moya B., Juan C., Cava F., Oliver A. Regulation of AmpC-driven β -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: different pathways, different signaling. *mSystems.* 2019;4(6):e00524-19. DOI: 10.1128/mSystems.00524-19
95. Ropy A., Cabot G., Sánchez-Diener I., Aguilera C., Moya B., Ayala J.A., Oliver A. Role of *Pseudomonas aeruginosa* low-molecular-mass penicillin-binding proteins in AmpC expression, β -lactam resistance, and peptidoglycan structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3925-3934. DOI: 10.1128/AAC.05150-14
96. Bagge N., Ciofu O., Hentzer M., Campbell J.I., Givskov M., Hoiby N. Constitutive high expression of chromosomal beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* caused by a new insertion sequence (IS1669) located in *ampD*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(11):3406-3411. DOI: 10.1128/AAC.46.11.3406-3411.2002
97. Juan C., Maciá M.D., Gutiérrez O., Vidal C., Pérez J.L., Oliver A. Molecular mechanisms of β -lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4733-4738. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4733-4738.2005
98. Rodríguez-Martínez J.M., Poirel L., Nordmann P. Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1766-1771. DOI: 10.1128/AAC.01410-08
99. Toussaint K.A., Gallagher J.C. β -Lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: from then to now. *Ann Pharmacother.* 2015;49(1):86-98. DOI: 10.1177/1060028014556652
100. Li H., Luo Y.F., Williams B.J., Blackwell T.S., Xie C.M. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol.* 2012;302(2):63-68. DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.10.001
101. Soundararajan G., Bhamidimarri S.P., Winterhalter M. Understanding carbapenem translocation through OccD3 (OprD) of *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chem Biol.* 2017;12(6):1656-1664. DOI: 10.1021/acscchembio.6b01150
102. Eren E., Vijayaraghavan J., Liu J., Cheneke B.R., Touw D.S., Lepore B.W., et al. Substrate specificity within a family of outer membrane carboxylate channels. *PLoS Biol.* 2012;10(1):e1001242. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001242
103. Ude J., Tripathi V., Buyck J.M., Söderholm S., Cunrath O., Fanous J., et al. Outer membrane permeability: antimicrobials and diverse nutrients bypass porins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA.*

- 2021;118(31):e2107644118. DOI: 10.1073/pnas.2107644118
104. Boutoille D., Corvec S., Caroff N., Giraudeau C., Espaze E., Caillon J., et al. Detection of an IS21 insertion sequence in the *mexR* gene of *Pseudomonas aeruginosa* increasing beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;230(1):143-146. DOI: 10.1016/S0378-1097(03)00882-6
 105. Lister P.D., Wolter D.J., Hanson N.D. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):582-610. DOI: 10.1128/CMR.00040-09
 106. Li X.Z., Zhang L., Sriksumar R., Poole K. β -Lactamase inhibitors are substrates for the multidrug efflux pumps of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(2):399-403. DOI: 10.1128/AAC.42.2.399
 107. Braz V.S., Furlan J.P.R., Fernandes A.F.T., Stehling E.G. Mutations in *NalC* induce *MexAB-OprM* overexpression resulting in high level of aztreonam resistance in environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(16):fnw166. DOI: 10.1093/fems/fnw166
 108. Purssell A., Poole K. Functional characterization of the *NfxB* repressor of the *mexCD-oprJ* multidrug efflux operon of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* 2013;159(Pt. 10):2058-2073. DOI: 10.1099/mic.0.069286-0
 109. Llanes C., Köhler T., Patry I., Dehecq B., Van Delden C., Plésiat P. Role of the *MexEF-OprN* efflux system in low-level resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5676-5684. DOI: 10.1128/AAC.00101-11
 110. Morita Y., Tomida J., Kawamura Y. *MexXY* multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2012;3:408. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00408
 111. Bruchmann S., Dötsch A., Nouri B., Chaberny I.F., Häussler S. Quantitative contributions of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1361-1368. DOI: 10.1128/AAC.01581-12
 112. Moskowitz S.M., Ernst R.K., Miller S.I. *PmrAB*, a two-component regulatory system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. *J Bacteriol.* 2004;186(2):575-579. DOI: 10.1128/JB.186.2.575-579.2004
 113. Miller A.K., Brannon M.K., Stevens L., Johansen H.K., Selgrade S.E., Miller S.I., et al. *PhoQ* mutations promote lipid A modification and polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* found in colistin-treated cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5761-5769. DOI: 10.1128/AAC.05391-11
 114. Lee J.Y., Ko K.S. Mutations and expression of *PmrAB* and *PhoPQ* related with colistin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(3):271-276. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.027
 115. Gutu A.D., Sgambati N., Strasbourger P., Brannon M.K., Jacobs M.A., Haugen E., et al. Polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa phoQ* mutants is dependent on additional two-component regulatory systems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2204-2215. DOI: 10.1128/AAC.02353-12
 116. Muller C., Plésiat P., Jeannot K. A two-component regulatory system interconnects resistance to polymyxins, aminoglycosides, fluoroquinolones, and β -lactams in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1211-1221. DOI: 10.1128/AAC.01252-10
 117. Castaneda-García A., Rodríguez-Rojas A., Guelfo J.R., Blázquez J. The glycerol-3-phosphate permease *GlpT* is the only fosfomycin transporter in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2009;191(22):6968-6974. DOI: 10.1128/JB.00748-09
 118. Guérin F., Isnard C., Cattoir V., Giard J.C. Complex regulation pathways of *AmpC*-mediated β -lactam resistance in *Enterobacter cloacae* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7753-7761. DOI: 10.1128/AAC.01729-15
 119. Masi M., Vergalli J., Ghai I., Barba-Bon A., Schembri T., Nau W.M., et al. Cephalosporin translocation across enterobacterial *OmpF* and *OmpC* channels, a filter across the outer membrane. *Commun Biol.* 2022;5(1):1059. DOI: 10.1038/s42003-022-04035-y
 120. Szabó D., Silveira F., Hujer A.M., Bonomo R.A., Hujer K.M., Marsh J.W., et al. Outer membrane protein changes and efflux pump expression together may confer resistance to ertapenem in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2833-2835. DOI: 10.1128/AAC.01591-05
 121. Molitor A., James C.E., Fanning S., Davin-Regli A. *Ram* locus is a key regulator to trigger multidrug resistance in *Enterobacter aerogenes*. *J Med Microbiol.* 2018;67(2):148-159. DOI: 10.1099/jmm.0.000667
 122. Pérez A., Poza M., Fernández A., del Carmen Fernández M., Mallo S., Merino M., et al. Involvement of the *AcrAB-TolC* efflux pump in the resistance, fitness, and virulence of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2084-2090. DOI: 10.1128/AAC.05509-11
 123. Weston N., Sharma P., Ricci V., Piddock L.J. Regulation of the *AcrAB-TolC* efflux pump in *Enterobacteriaceae*. *Res Microbiol.* 2018;169(7-8):425-431. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.10.005
 124. Guillard T., Chollet P., Limelette A., Hocquet D., Matton L., Guyeux C., et al. Fluoroquinolone resistance mechanisms and population structure of *Enterobacter cloacae* non-susceptible to ertapenem in North-Eastern France. *Front Microbiol.* 2015;6:1186. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01186
 125. Wang J., Wu H., Mei C.Y., Wang Z.Y., Lu M.J., et al. Multiple mechanisms of tigecycline resistance in *Enterobacteriaceae* from a pig farm, China. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e00416-21. DOI: 10.1128/Spectrum.00416-21
 126. Doijad S.P., Gisch N., Frantz R., Kumbhar B.V., Falgenhauer J., Imirzalioglu C., et al. Resolving colistin resistance and heteroresistance in *Enterobacter* species. *Nat Commun.* 2023;14(1):140. DOI: 10.1038/s41467-022-35717-0