



## МИКРОБИОЛОГИЯ/MICROBIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/jbg.2026.32.6>

EDN: XLONXH

## АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ СТРАТЕГИЙ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ

Обзор

Лыков И.Н.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-5326-0442;<sup>1</sup> Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Калуга, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (linprof47[at]yandex.ru)

Предложена: 11.05.2026; Принята: 24.06.2026; Опубликовано: 26.06.2026

**Аннотация**

Появление антимикробных средств, их коммерческое распространение и регулярное использование в лечении инфекций привели к революционным изменениям в медицине, перевернув существовавшие представления о терапевтических методах. Однако интенсивное использование антибиотиков спровоцировало быстрое развитие резистентности, что ныне является глобальной чрезвычайной ситуацией. Бактериальная резистентность к антибиотикам реализуется через многообразные механизмы, включая гидролиз или инактивацию препарата, модификацию мишени или активный эффлюкс, приобретение экзогенного генетического материала или модификацию экспрессии генов. Эти механизмы могут быть присущи микроорганизмам или приобретены у других микроорганизмов. Высокая генетическая пластичность бактерий способствует приобретению новых механизмов резистентности посредством мутагенеза, горизонтального переноса генов или эпигенетических модификаций, что может привести к панрезистентности. Понимание биохимических и генетических детерминант резистентности является критически важным для разработки эффективных стратегий по ограничению ее возникновения и распространения, а также для разработки новых антимикробных агентов в борьбе с полирезистентными штаммами. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы антимикробной резистентности и гены устойчивости к антибиотикам, идентифицированные у клинических и природных штаммов бактерий. Более глубокое понимание этих механизмов будет способствовать улучшению методов лечения инфекционных заболеваний и разработке антимикробных препаратов, способных противостоять попыткам микроорганизмов стать устойчивыми. При анализе литературы использовались базы данных PubMed, eLibrary, Europe PMC, WoS, CyberLeninka и другие.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, антибиотики, устойчивость, механизмы резистентности.

## ANALYSIS OF MOLECULAR AND CELLULAR STRATEGIES OF BACTERIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE

Review article

Lykov I.N.<sup>1,\*</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-5326-0442;<sup>1</sup> Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski, Kaluga, Russian Federation

\* Corresponding author (linprof47[at]yandex.ru)

Suggested: 11.05.2026; Accepted: 24.06.2026; Published: 26.06.2026

**Abstract**

The advent of antimicrobial agents, their commercialization, and routine use in the treatment of infections have revolutionized medicine, revolutionizing existing concepts of therapeutic methods. However, the intensive use of antibiotics has triggered the rapid development of resistance, which is now a global emergency. Bacterial resistance to antibiotics occurs through multiple mechanisms, including hydrolysis or inactivation of the drug, target modification or active efflux, acquisition of exogenous genetic material, or modification of gene expression. These mechanisms may be inherent to the microorganism or acquired from other microorganisms. The high genetic plasticity of bacteria facilitates the acquisition of new resistance mechanisms through mutagenesis, horizontal gene transfer, or epigenetic modifications, which can lead to panresistance. Understanding the biochemical and genetic determinants of resistance is critical to developing effective strategies to limit its emergence and spread, as well as to develop new antimicrobial agents to combat multidrug-resistant strains. This review examines the mechanisms of antimicrobial resistance and antibiotic resistance genes identified in clinical and environmental bacterial strains. A better understanding of these mechanisms will contribute to improved treatments for infectious diseases and the development of antimicrobial agents that can counteract the efforts of microorganisms to become resistant. The literature review used databases such as PubMed, eLibrary, Europe PMC, WoS, CyberLeninka and others.

**Keywords:** microorganisms, antibiotics, steadiness, resistance mechanisms.

**Введение**

Представленный обзор является комплексным анализом новых данных о распространенности генов резистентности, уделяя особое внимание роли экологических факторов и антибиотического загрязнения. В нем детально рассматриваются механизмы развития антибиотикоустойчивости у бактерий, их эволюционные пути и стратегии выживания. Бактерии демонстрируют многоуровневую систему защиты от антибиотиков. Первым рубежом



обороны являются биопленки. При их преодолении активируется вторая линия защиты, включающая клеточную стенку, мембрану и специализированные насосы, которые либо блокируют проникновение антибиотиков, либо активно выводят их из клетки. Наконец, при попадании антибиотика внутрь, бактерии задействуют третью линию защиты: изменение структуры клеточных мишеней, регуляцию генной активности и синтез ферментов, инактивирующих препарат [1], [2]. Анализируя эти механизмы, статья закладывает фундаментальные основы для глубокого осмысления проблемы антибиотикорезистентности в клинической практике, предоставляя исследователям ценные знания для моделирования распространения генов устойчивости и создания эффективных стратегий профилактики.

Цель обзора — проанализировать молекулярные и клеточные стратегии антибиотикорезистентности бактерий, выявить их ключевые механизмы устойчивости.

### Основные результаты

Большинство микроорганизмов существуют в форме биопленок — многоклеточных ассоциаций, характеризующихся адгезией к биотическим или абиотическим поверхностям и инкапсуляцией в матрицу внеклеточного полимерного вещества. Формирование биопленок обеспечивает бактериальным клеткам повышенную устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды и антимикробным агентам, что способствует их выживанию и распространению в различных экологических нишах [3], [4], [5].

Формирование биопленки представляет собой динамичный и сложный процесс, при котором клетки микроорганизмов переходят от планктонного к прикрепленному типу роста. Этот процесс включает прикрепление к поверхности, внутренние физиологические изменения, размножение и созревание. Важным аспектом созревания является межклеточная коммуникация через «чувство кворума» (quorum sensing), позволяющее бактериям координировать свои действия [6], [7]. Кроме того, тесное расположение клеток в биопленке облегчает горизонтальный перенос генов, что повышает вероятность распространения генов устойчивости к противомикробным препаратам среди бактериальных сообществ.

Диффузия антибиотиков через биопленку затрудняется рядом факторов, включая электростатические взаимодействия между гликокаликсом и антибиотиком, увеличенное расстояние, которое должен преодолеть антибиотик, способность гликокаликса отсеивать молекулы по размеру, а также его вязкость. Особенно важно, что отрицательный заряд гликокаликса препятствует проникновению антибиотиков с положительным зарядом [8], [9].

Структурная прочность биопленки обеспечивается матриксом гликокаликса, который выполняет функцию цементирующего агента. Он способствует адгезии клеток друг к другу и к субстрату, тем самым повышая общую резистентность биопленки. В результате инкапсуляции клеток в этом защитном матриксе, время, необходимое для их элиминации антимикробным агентом, увеличивается. Это также связано с пролонгированным временем контакта антимикробного агента с клетками, расположенными в глубинных слоях биопленки. Следовательно, биопленки с большей толщиной обладают более выраженными барьерными свойствами по сравнению с тонкими [10], [11], [12].

Одной из причин устойчивости биопленок к противомикробным средствам является замедленный рост бактериальных клеток, обусловленный дефицитом питательных веществ [13]. Медленно растущие или неактивные (персистентные) клетки демонстрируют меньшую чувствительность к антимикробным агентам по сравнению с быстрорастущими клетками в богатой питательной среде [13], [14], [15], [16].

Существенным фактором, способствующим развитию резистентности бактерий, является затрудненная диффузия антибиотиков через матрицу биопленки, что обусловлено функционированием эффлюксных насосов. Механизмы формирования устойчивости к противомикробным препаратам, связанные с эффлюксными насосами, включают как гиперэкспрессию кодирующего белка, так и наличие в его структуре аминокислотных замен, повышающих эффективность экспорта субстрата. В обоих случаях наблюдается снижение внутриклеточной концентрации антимикробного агента, что приводит к уменьшению чувствительности бактериального организма к данному препарату [17], [18].

Противомикробные агенты, преодолев начальный барьер биологической пленки, должны затем проникнуть через клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану бактерии. Эти две структуры являются фундаментальными для бактериальной клетки, отвечая за ее форму и контролируя поступление необходимых веществ и сигналов. Интересно, что именно клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана часто являются основными мишенями для многих антимикробных соединений, включая такие классы, как  $\beta$ -лактамы, гликопептиды, фосфомицин, даптомицин, полимиксины и ионофорные антибиотики. Преимущество антибиотиков, направленных на клеточные стенки бактерий, заключается в их безопасности для человека, поскольку наши клетки не имеют клеточных стенок и, следовательно, не подвержены их воздействию.

Устойчивость бактерий к антибиотикам может возникать вследствие потери клеточной стенки, которая часто является мишенью действия препарата. Кроме того, изменения в структуре клеточной стенки или цитоплазматической мембраны, а также трудности с проникновением антимикробных средств через эти защитные оболочки, могут способствовать развитию резистентности [3], [19].

Бактерии претерпевают самые разнообразные морфологические изменения клеток в ответ на антибиотики. Уменьшая соотношение поверхности к объему, бактерии могут эффективно снижать внутриклеточную концентрацию антибиотиков за счет уменьшения их притока. Бактерии могут увеличивать соотношение поверхности к объему, чтобы вызвать разбавление антибиотиков, воздействующих на мембраны. Например, грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* и *Caulobacter crescentus*, а также грамположительные бактерии *Listeria monocytogenes* при воздействии антибиотиков, ингибирующих рибосомы или разрушающих клеточную стенку, уменьшают соотношение площади поверхности к объему. Грамотрицательный микроорганизм *Pseudomonas aeruginosa* под воздействием  $\beta$ -лактамов

меняет свою палочковидную форму на сферическую. Увеличение объема клетки в целом может снизить концентрацию антибиотика внутри нее, что способствует выживанию и росту бактерий [20], [21].

Стрессовые факторы, включая антибиотики, способны нарушать целостность клеточной стенки бактерий. Грамотрицательные бактерии, например, могут утратить свой пептидогликановый слой, приобретая сферическую форму, известную как сферопласт [22], [23]. Такая трансформация является защитной реакцией, позволяющей бактериям пережить атаку антибиотиков, разрушающих клеточную стенку. Важно отметить, что сферопласты способны восстанавливать свою целостность после устранения антибиотика, что может стать причиной повторного развития инфекции после окончания курса лечения [24], [25], [26].

Серьезным дополнительным барьером для проникновения антибиотиков служит внешняя мембрана грамотрицательных бактерий, благодаря своей сложной и уникальной структуре. Она представляет собой уникальную архитектуру, состоящую из фосфолипидов, липополисахаридов, липопротеинов и  $\beta$ -бочкообразных поринов. Именно особенности липидного и белкового состава внешней мембраны определяют, насколько бактерии устойчивы к различным антибиотикам [27], [28].

В связи с тем, что большинство антибиотиков не способны преодолеть внешний барьер грамотрицательных бактерий, они попадают внутрь клеток через специальные каналы, называемые поринами. Эти порины, расположенные во внешней мембране, представляют собой белковые структуры, формирующие поры в форме  $\beta$ -бочки. Эти поры заполнены водой и обеспечивают пассивное проникновение внутрь клетки гидрофильных (водорастворимых) веществ, включая антибиотики [29].

Порины, образуя каналы в мембране, обеспечивают пассивный транспорт гидрофильных молекул, включая антибиотики. Регулируя проницаемость мембраны, порины играют роль в развитии устойчивости к антибиотикам [29], [30]. Сокращение числа пориновых каналов ограничивает проникновение антибиотиков в бактерию, тем самым повышая её устойчивость.

Следующим важным компонентом защиты бактериальной клетки является ее цитоплазматическая мембрана. Эта структура, представляющая собой двойной слой фосфолипидов, действует как избирательно проницаемый барьер, который поддерживает необходимый уровень питательных веществ и метаболитов внутри клетки. Помимо этого, цитоплазматическая мембрана играет центральную роль в энергетическом обмене, обеспечивая создание протонного градиента для выработки АТФ, а также защищает клетку от вредных веществ и участвует в межклеточной коммуникации. Различные белки, встроенные в цитоплазматическую мембрану, помогают ей эффективно выполнять все эти функции [31]. Когда антибиотик связывается с белком цитоплазматической мембраны, запускается биохимический каскад, который передает сигналы белку периплазматической мембраны и белку внешней мембраны, чтобы открыть канал и вывести антибиотик из клетки. Активный транспорт антибиотиков из клетки снижает их концентрацию внутри клетки, поэтому они не могут достичь достаточно высоких уровней, чтобы эффективно воздействовать на свою мишень [32], [33].

Мембрана бактериальной клетки состоит из множества различных видов липидов, включая фосфолипиды и гликолипиды. Некоторые из липидов включают фосфатидилглицерины, лизилфосфатидилглицерины, моноглицозилдиацил-глицерины и диглицозилдиацилглицерины. Эти липиды выполняют важную функцию в обеспечении устойчивости бактерий к антибиотикам, причем степень этого влияния зависит от конкретного класса липида. Мутации, влияющие на состав белков и липидов цитоплазматической мембраны, способствуют формированию резистентности к антибиотикам [34], [35].

Устойчивость бактерий к антибиотикам может развиваться и за счет изменения их молекул-мишеней. Целевые структуры, на которые действуют противомикробные препараты, подвержены трансформации. Эти трансформации, часто вызванные спонтанными мутациями, могут быть как естественными, так и приобретенными. Даже небольшие изменения в структуре сайта-мишени могут привести к существенному снижению эффективности антибиотика [36], [37], [38].

Действуя на клеточном уровне, противомикробные агенты способны ингибировать пролиферацию или вызывать гибель бактерий путем деструкции их метаболических процессов и нарушения нормальной экспрессии генов. В ответ бактерии активно противостоят антибиотикам, включая модификацию сайтов-мишеней, синтез антагонистических соединений и регенерацию генной экспрессии. Кроме того, микроорганизмы могут избежать антимикробного действия за счет использования альтернативных метаболических путей, что влечет за собой конформационные изменения в мишени антибиотика.

Важнейшими мишенями для антибиотиков являются белки, которые играют ключевую роль в жизнедеятельности бактериальной клетки, выполняя такие задачи, как катализ ферментативных реакций, получение и передача информации, а также формирование необходимых биологических структур. Нарушение процесса биосинтеза белков может привести к гибели бактерий. Антимикробные препараты достигают этого, вмешиваясь в работу рибосом, что приводит к ингибированию синтеза бактериальных белков [39]. Например, тетрациклины блокируют присоединение строительных блоков белка (аминоацил-тРНК) к одной из частей рибосомы (30S-субъединице), останавливая синтез белка. Интересно, что бактерии могут развивать устойчивость к тетрациклинам, производя специальные белки, которые защищают рибосомы [40]. Другой класс антибиотиков, аминогликозиды (например, стрептомицин), также связывается с 30S-субъединицей рибосомы, что не только останавливает синтез белка, но и способствует развитию резистентности [41], [42].

Механизм действия макролидов заключается в том, что они могут связываться с субъединицей 50S рибосомы бактерий, ингибируя тем самым синтез белка. Наиболее распространенный механизм устойчивости к макролидам возникает в результате метилирования остатка аденина в домене V23S рРНК [43]. В случае бактерий, устойчивых к  $\beta$ -лактамам, резистентность основана на модификации структуры природных белков.



Один из ключевых внутриклеточных механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам заключается в их ферментативной инактивации. Бактерии синтезируют специальные ферменты, которые химически изменяют антибиотик, делая его неактивным. Это достигается путем расщепления молекулы (гидролиз), присоединения к ней других химических групп (групповой перенос) или окислительно-восстановительных превращений. В результате этих модификаций, вызванных бактериальными ферментами, антибиотик теряет свою способность воздействовать на бактерию, что приводит к снижению его эффективности [3]. В качестве примера можно привести сульфаниламиды: они ингибируют ферменты, необходимые для синтеза фолиевой кислоты у бактерий. В ответ на это бактерии производят модифицированные версии ферментов дигидроптероатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы, что снижает их чувствительность к действию антибиотиков [44].

При инактивации антибиотиков микроорганизмы чаще всего используют перенос ацетильных, фосфорильных и аденильных групп. Ацетилирование — это наиболее широко используемый механизм, который микроорганизмы применяют против аминогликозидов, хлорамфеникола, стрептограминов и фторхинолонов. Процессы фосфорилирования и аденилирования микроорганизмы используют в основном против аминогликозидов [45], [46].

Механизмы инактивации антибиотиков посредством окислительно-восстановительного процесса лежат в основе устойчивости бактерий, например к тетрациклинам [47]. Штаммы с такими мутациями размножаются быстрее, создавая популяцию, которая благоприятствует присутствию мутантного аллеля [48]. Кроме того, модификация мишеней для достижения устойчивости к антибиотикам является эффективной стратегией и не требует мутации гена, кодирующего молекулу-мишень. Применяя эту стратегию, бактерии развивают новые мишени с такими же биохимическими функциями, как и исходная мишень, но не восприимчивых к ингибированию антибиотиками [49].

Другой механизм резистентности связан с ферментативной модификацией структурных элементов, подвергающихся воздействию антибиотиков: например, модификация рибосом метилтрансферазами. Большая группа ферментов модифицирует или разрушает структуру антибиотиков, инактивируя их. В развитии резистентности также участвуют ферменты, катализирующие метаболические процессы и модифицирующие антибиотики в форме пролекарств [50]. Химическая модификация антибиотиков, катализируемая ферментами, является основным механизмом устойчивости микроорганизмов. Механизмы деградации приводят либо к разрушению ключевого реактивного центра антибиотика, либо к его структурной перестройке. Эта стратегия обеспечивает устойчивость посредством О-фосфорилирования, О-рибозилирования, О-гликозилирования, О-нуклеотидилирования, а также О- и N-ацетилирования [51].

Многие антибиотики имеют химические связи, чувствительные к гидролизу (например, сложные эфиры и амиды), целостность которых имеет решающее значение для биологической активности. Главными среди них являются амидазы, которые расщепляют β-лактамное кольцо препаратов классов пенициллинов и цефалоспоринов, а также эстеразы. Эти ферменты катализируют модификацию различных гидроксильных или аминогрупп аминогликозидов, что приводит к их неспособности связываться с 30S-рибосомальными мишенями [52], [53].

Изменения в участке-мишени часто возникают в результате непрерывной мутации бактериального гена на хромосоме и селекции в присутствии антибиотиков. Гибкость генома бактерий позволяет им реагировать на целый ряд экологических проблем, в том числе на присутствие молекул антибиотиков, которые влияют на их выживание [54].

Мутационные изменения в гене-мишени могут вызвать конформационные изменения, препятствующие эффективному взаимодействию антибиотика с его молекулярной целью. Это приводит к снижению аффинности связывания и, как следствие, к утрате или ослаблению антимикробной активности препарата. Примером служат мутации в генах, кодирующих РНК-полимеразу и ДНК-гиразу, которые обуславливают резистентность чувствительных бактерий к рифамицинам и хинолонам. Развитие резистентности также может быть опосредовано горизонтальным переносом генов устойчивости от других микроорганизмов посредством механизмов генетического обмена, таких как конъюгация, трансдукция или трансформация [55].

Появление бактерий с устойчивой мутацией означает, что антибиотик, уничтожая чувствительные клетки, создает условия для доминирования резистентных. С точки зрения молекулярной биологии, мутация нарушает критически важные взаимодействия между атомами антибиотика и аминокислотами бактериального фермента. В результате, время, которое антибиотик проводит в связанном состоянии с рецептором, сокращается, что ведет к снижению его терапевтического эффекта. Нередко мутации, обуславливающие резистентность, также негативно влияют на внутреннее равновесие клетки, вызывая необратимое снижение эффективности антибиотика [56].

Среди механизмов, участвующих в горизонтальном переносе генов, наиболее эффективным и важным методом является конъюгация с участием мобильных генетических элементов, таких как транспозоны и плазмиды. Конъюгация предполагает контакт между двумя или более клетками, управляемый свободными генетическими элементами, передающими ценную генетическую информацию [3], [57], [58]. Трансформация для передачи генов лекарственной устойчивости между видами бактерий наблюдается реже. Это простейший механизм горизонтального переноса генов, при котором происходит лишь небольшое количество значимых бактериальных процессов [3].

Жизненно важную роль в накоплении и горизонтальном переносе генов устойчивости к антибиотикам играют плазмиды. Плазмиды — это платформы, на которых собираются массивы генов. Нарастание потенциально полезных генов на этих платформах, чему способствуют различные системы рекомбинации, может позволить бактериальному штамму расширить зону своего действия на ниши, которые ранее были для него недоступны, поскольку были слишком опасными или смертельными. Особенно ярким примером является развитие множественной устойчивости к антибиотикам. Некоторые устойчивые к антибиотикам бактерии могут нести несколько плазмид, а затем передавать их широкому кругу хозяев. Эта передача обычно происходит посредством конъюгации. Распространение генов, опосредованное плазмидами, во многом способствовало нынешней глобальной угрозе устойчивости к антибиотикам [3], [59], [63], [60].



Гены, обеспечивающие устойчивость к антибиотикам, во многих случаях ассоциированы с транспозонами. Транспозоны могут проникать в разные места генома, по этой причине их называют прыгающими генами. Однако, если транспозон утрачивает свою функциональность (инактивируется), он перестает перемещаться и закрепляется в определенном месте генома [61], [62].

Транспозоны могут передаваться из одной плазмиды в другие плазмиды или из хромосомы ДНК в плазмиду и наоборот, что обеспечивает передачу генов устойчивости к антибиотикам у бактерий. Транслокация генов устойчивости к антибиотикам на плазмиды усиливает их горизонтальное распространение [63].

В последние годы рассматривается роль интегронов как важного фактора передачи и распространения факторов устойчивости бактерий к выживанию в различных средах [64], [65]. Интегроны представляют собой сегмент двухцепочечной ДНК, который играет важную роль в адаптации и эволюции бактерий путем приобретения, хранения, утилизации и использования структур считывания в генных кассетах. Они присутствуют примерно в 17% бактериальных хромосом. Интегроны играют важную роль в приобретении и распространении генов устойчивости к противомикробным препаратам [3], [66], [67]. Интегроны содержат сайт-специфическую систему рекомбинации, способную интегрировать, экспрессировать и обмениваться определенными фрагментами ДНК, называемыми генными кассетами. Это позволяет бактериям быстро адаптироваться и развиваться за счет накопления и экспрессии новых генов.

Различные классы интегронов, обладающие большим разнообразием генных кассет, распространены у бактерий по всему миру. Эти структуры встречаются у микроорганизмов, адаптированных в различных средах, таких как лес, пустынные почвы, речные отложения, антарктические почвы, горячие источники, биопленки, поверхности растений, морские и глубоководные отложения [3].

Тесная связь интегронов с подвижными генетическими элементами, включая транспозоны и плазмиды, обуславливает их значительную роль в формировании множественной резистентности. Современные данные свидетельствуют о том, что интегроны являются доминирующей причиной множественной лекарственной устойчивости у грамотрицательных бактерий, превосходя по этому показателю грамположительные [68], [69].

Важный вклад в распространение генов устойчивости к антибиотикам в окружающей среде вносят бактериофаги. Фаги являются наиболее распространенными микроорганизмами в биосфере. Они могут выступать в качестве векторов генетического обмена посредством генерализованной или специализированной трансдукции, в результате чего генетический признак переносится фаговыми частицами от бактериальной клетки-донора к клетке-реципиенту. Фаги связываются со специфическими рецепторами-мишенями, присутствующими на поверхности бактериальных клеток, так что каждый фаг обычно нацелен на очень узкий диапазон штаммов одного и того же вида бактерий [70], [71].

При адсорбции фаги вводят свои геномы в цитоплазму бактерий и реплицируются посредством одного или двух основных жизненных циклов: литического цикла или лизогенного (умеренного) цикла. Некоторые умеренные фаги могут также вызывать изменение фенотипа инфицированного хозяина посредством процесса, известного как лизогенная конверсия [3], [72].

В литическом цикле бактериофаг берет на себя управление клеткой-хозяином, используя ее ресурсы для создания множества своих копий. Затем эти новые фаги покидают клетку, вызывая ее разрушение (лизис). Иногда может наблюдаться псевдолизогения: геном фага остается в неактивной форме внутри клетки, ожидая момента, когда условия станут благоприятными для возобновления репликации и, соответственно, литического цикла [3].

В лизогенном цикле геном фага (называемый профагом) интегрируется в бактериальный геном и реплицируется как часть хромосомы хозяина или как независимый репликон при отсутствии лизиса клеток. Во время литического цикла высвобождаемые фаги могут случайным образом упаковывать и переносить бактериальную ДНК с помощью процесса, называемого генерализованной трансдукцией. Некоторые мобильные генетические элементы разработали элегантные и сложные стратегии, позволяющие перехватить механизм упаковки фаговой ДНК для собственного переноса [73].

### **Заключение**

Основными механизмами бактериальной антибиотикорезистентности являются:

- Формирование биоплёнок.
- Снижение проницаемости клеточной стенки или мембраны.
- Активное выведение антибиотика из клетки с помощью эффлюксных насосов.
- Изменение структуры мишеней, на которые воздействует антибиотик.
- Ферментативная инактивация антибиотика.
- Фенотипическая пластичность микроорганизмов.
- Модификация мишени действия.
- Гибкость метаболизма.
- Тесная связь интегронов с подвижными генетическими элементами, включая транспозоны и плазмиды.
- Использование специализированных генов для перехода в состояние с пониженным или приостановленным метаболизмом.

Таким образом, устойчивость бактерий к антибиотикам является многогранным процессом, включающим как структурные, так и функциональные адаптации, а также активное приобретение генетического материала.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Ali J. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments / J. Ali, Q.A. Rafiq, E. Ratcliffe // *Future Science OA*. — 2018. — Vol. 4. — № 4. — DOI: 10.4155/fsoa-2017-0109.
2. Munita J.M. Mechanisms of Antibiotic Resistance / J.M. Munita, C.A. Arias // *Microbiology Spectrum*. — 2016. — Vol. 4. — № 2. — DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
3. Лыков И.Н. Микроорганизмы: Биология и экология / И.Н. Лыков, Г.А. Шестакова. — Калуга : СерНа, 2014. — 451 с.
4. Kostakioti M. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era / M. Kostakioti, M. Hadjifrangiskou, S.J. Hultgren // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. — 2013. — Vol. 3. — № 4. — DOI: 10.1101/cshperspect.a010306.
5. Andersson D.I. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations / D.I. Andersson, D. Hughes // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — № 5. — P. 901–911. — DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x.
6. Mukherjee S. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments / S. Mukherjee, B.L. Bassler // *Nature Reviews Microbiology*. — 2019. — Vol. 17. — № 6. — P. 371–382. — DOI: 10.1038/s41579-019-0186-5.
7. Whiteley M. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research / M. Whiteley, S.P. Diggle, E.P. Greenberg // *Nature*. — 2017. — Vol. 551. — P. 313–320. — DOI: 10.1038/nature24624.
8. Lebeaux D. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics / D. Lebeaux, J.M. Ghigo, C. Beloin // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 2014. — Vol. 78. — № 3. — P. 510–543. — DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
9. Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance / I. Olsen // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 34. — № 5. — P. 877–886. — DOI: 10.1007/s10096-015-2323-z.
10. Jamal M. Bacterial biofilm and associated infections / M. Jamal, W. Ahmad, S. Andleeb [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. — 2018. — Vol. 81. — № 1. — P. 7–11. — DOI: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
11. Reygaert W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria / W.C. Reygaert // *AIMS Microbiology*. — 2018. — Vol. 4. — № 3. — P. 482–501. — DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
12. Sharma S. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment / S. Sharma, J. Mohler, S.D. Mahajan [et al.] // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11. — № 6. — DOI: 10.3390/microorganisms11061614.
13. Balcázar J.L. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance / J.L. Balcázar, J. Subirats, C.M. Borrego // *Frontiers in Microbiology*. — 2015. — Vol. 6. — DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
14. Jolivet-Gougeon A. Biofilms as a mechanism of bacterial resistance / A. Jolivet-Gougeon, M. Bonneure-Mallet // *Drug Discovery Today: Technologies*. — 2014. — Vol. 11. — P. 49–56. — DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.02.003.
15. Dawan J. Bacterial Stress Responses as Potential Targets in Overcoming Antibiotic Resistance / J. Dawan, J. Ahn // *Microorganisms*. — 2022. — Vol. 10. — № 7. — DOI: 10.3390/microorganisms10071385.
16. Zhang S. Advances in the Discovery of Efflux Pump Inhibitors as Novel Potentiators to Control Antimicrobial-Resistant Pathogens / S. Zhang, J. Wang, J. Ahn // *Antibiotics*. — 2023. — Vol. 12. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics12091417.
17. Blair J.M.A. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance / J.M.A. Blair, G.E. Richmond, L.J.V. Piddock // *Future Microbiology*. — 2014. — Vol. 9. — P. 1165–1177. — DOI: 10.2217/fmb.14.66.
18. Dörr T. Editorial: Bacterial Cell Wall Structure and Dynamics / T. Dörr, P.J. Moynihan, C. Mayer // *Frontiers in Microbiology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fmicb.2019.02051.
19. Nonejuie P. Bacterial cytological profiling rapidly identifies the cellular pathways targeted by antibacterial molecules / P. Nonejuie, M. Burkart, K. Pogliano [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2013. — Vol. 110. — № 40. — P. 16169–16174. — DOI: 10.1073/pnas.1311066110.
20. Banerjee S. Mechanical feedback promotes bacterial adaptation to antibiotics / S. Banerjee, K. Lo, N. Ojkic [et al.] // *Nature Physics*. — 2021. — Vol. 17. — № 3. — P. 403–409. — DOI: 10.1038/s41567-020-01079-x.
21. Cross T. Spheroplast-Mediated Carbapenem Tolerance in Gram-Negative Pathogens / T. Cross, B. Ransegnola, J.H. Shin [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 63. — № 9. — DOI: 10.1128/AAC.00756-19.
22. Murtha A.N. High-level carbapenem tolerance requires antibiotic-induced outer membrane modifications / A.N. Murtha, M.I. Kazi, R.D. Schargel [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2022. — Vol. 18. — № 2. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1010307.
23. Dörr T. Understanding tolerance to cell wall-active antibiotics / T. Dörr // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2021. — Vol. 1496. — № 1. — P. 35–58. — DOI: 10.1111/nyas.14541.
24. Nishida H. Factors That Affect the Enlargement of Bacterial Protoplasts and Spheroplasts / H. Nishida // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21. — № 19. — DOI: 10.3390/ijms21197131.



25. Fakhri R.A. Infectious disease: how to manage Gram-positive and Gram-negative pathogen conundrums with dual beta-lactam therapy / R.A. Fakhri, B. Simiyu, T. Morrisette [et al.] // *Drugs in Context*. — 2022. — Vol. 11. — DOI: 10.7573/dic.2021-8-9.
26. Lavigne J.P. Membrane permeability, a pivotal function involved in antibiotic resistance and virulence in *Enterobacter aerogenes* clinical isolates / J.P. Lavigne, A. Sotto, M.H. Nicolas-Chanoine [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2012. — Vol. 18. — № 6. — P. 539–545. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03607.x.
27. Henderson J.C. The Power of Asymmetry: Architecture and Assembly of the Gram-Negative Outer Membrane Lipid Bilayer / J.C. Henderson, S.M. Zimmerman, A.A. Crofts [et al.] // *Annual Review of Microbiology*. — 2016. — Vol. 70. — P. 255–278. — DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095308.
28. Zhou G. Outer Membrane Porins Contribute to Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria / G. Zhou, Q. Wang, Y. Wang [et al.] // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11. — № 7. — DOI: 10.3390/microorganisms11071690.
29. Choi U. Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli* / U. Choi, C.R. Lee // *Frontiers in Microbiology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fmicb.2019.00953.
30. Lucena D. Microdomain formation is a general property of bacterial membrane proteins and induces heterogeneity of diffusion patterns / D. Lucena, M. Mauri, F. Schmidt // *BMC Biology*. — 2018. — Vol. 16. — DOI: 10.1186/s12915-018-0561-0.
31. Blanco P. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants / P. Blanco, S. Hernando-Amado, J.A. Reales-Calderon [et al.] // *Microorganisms*. — 2016. — Vol. 4. — № 1. — DOI: 10.3390/microorganisms4010014.
32. Li X.Z. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria / X.Z. Li, P. Plésiat, H. Nikaido // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2015. — Vol. 28. — № 2. — P. 337–418. — DOI: 10.1128/CMR.00117-14.
33. Tran T.T. Mutations in *cdsA* and *pgsA* Correlate with Daptomycin Resistance in *Streptococcus mitis* and *S. oralis* / T.T. Tran, N.N. Mishra, R. Seepersaud [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 63. — № 2. — DOI: 10.1128/AAC.01531-18.
34. Kmeck A. Synergies with and Resistance to Membrane-Active Peptides / A. Kmeck, R.J. Tancer, C.R. Ventura [et al.] // *Antibiotics*. — 2020. — Vol. 9. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics9090620.
35. Schaezner A.J. Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets / A.J. Schaezner, G.D. Wright // *Trends in Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 26. — № 8. — P. 768–782. — DOI: 10.1016/j.molmed.2020.05.001.
36. Zhang F. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies / F. Zhang, W. Cheng // *Antibiotics*. — 2022. — Vol. 11. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics11091215.
37. Павлова А.С. Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам / А.С. Павлова, Ю.А. Бочарова, К.В. Кулешов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2021. — Т. 98. — № 6. — С. 721–730. — DOI: 10.36233/0372-9311-140.
38. Chopra I. Tetracyclines, molecular and clinical aspects / I. Chopra, P.M. Hawkey, M. Hinton // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 1992. — Vol. 29. — № 3. — P. 245–277. — DOI: 10.1093/jac/29.3.245.
39. Thaker M. The tetracycline resistome / M. Thaker, P. Spanogiannopoulos, G.D. Wright // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2010. — Vol. 67. — № 3. — P. 419–431. — DOI: 10.1007/s00018-009-0172-6.
40. Fritsche T.R. Detection of methyltransferases conferring high-level resistance to aminoglycosides in enterobacteriaceae from Europe, North America, and Latin America / T.R. Fritsche, M. Castanheira, G.H. Miller [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2008. — Vol. 52. — № 5. — P. 1843–1845. — DOI: 10.1128/AAC.01477-07.
41. Mingeot-Leclercq M.P. Aminoglycosides: activity and resistance / M.P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P.M. Tulkens // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1999. — Vol. 43. — № 4. — P. 727–737. — DOI: 10.1128/AAC.43.4.727.
42. Monteiro R. Proteome of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain of sequence type ST398 / R. Monteiro, R. Vitorino, P. Domingues [et al.] // *Journal of Proteomics*. — 2012. — Vol. 75. — № 10. — P. 2892–2915. — DOI: 10.1016/j.jprot.2011.12.036.
43. Ndagi U. Antibiotic resistance: bioinformatics-based understanding as a functional strategy for drug design / U. Ndagi, A.A. Falaki, M. Abdullahi [et al.] // *RSC Advances*. — 2020. — Vol. 10. — № 31. — P. 18451–18468. — DOI: 10.1039/d0ra01484b.
44. Kapoor G. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians / G. Kapoor, S. Saigal, A. Elongavan // *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. — 2017. — Vol. 33. — № 3. — P. 300–305. — DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_349\_15.
45. Pathak A. Antibiotic-degrading resistance changes bacterial community structure via species-specific responses / A. Pathak, D.C. Angst, R. León-Sampedro // *ISME Journal*. — 2023. — Vol. 17. — P. 1495–1503. — DOI: 10.1038/s41396-023-01465-2.
46. Nguyen F. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms / F. Nguyen, A.L. Starosta, S. Arenz [et al.] // *Biological Chemistry*. — 2014. — Vol. 395. — № 5. — P. 559–575. — DOI: 10.1515/hsz-2013-0292.
47. Jian Z. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control / Z. Jian, L. Zeng, T. Xu [et al.] // *Journal of Basic Microbiology*. — 2021. — Vol. 61. — № 12. — P. 1049–1070. — DOI: 10.1002/jobm.202100201.
48. Wright G.D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance / G.D. Wright // *Chemical Communications*. — 2011. — Vol. 47. — № 14. — P. 4055–4061. — DOI: 10.1039/c0cc05111j.
49. Egorov A.M. Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance / A.M. Egorov, M.M. Ulyashova, M.Y. Rubtsova // *Acta Naturae*. — 2018. — Vol. 10. — № 4. — P. 33–48.
50. Wright G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification / G.D. Wright // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2005. — Vol. 57. — № 10. — P. 1451–1470. — DOI: 10.1016/j.addr.2005.04.002.



51. Varela M.F. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents / M.F. Varela, J. Stephen, M. Lekshmi [et al.] // *Antibiotics*. — 2021. — Vol. 10. — № 5. — 593 p. — DOI: 10.3390/antibiotics10050593.
52. Gil-Gil T. The Inactivation of Enzymes Belonging to the Central Carbon Metabolism Is a Novel Mechanism of Developing Antibiotic Resistance / T. Gil-Gil, F. Corona, J.L. Martínez [et al.] // *mSystems*. — 2020. — Vol. 5. — № 3. — DOI: 10.1128/mSystems.00282-20.
53. Sultan I. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective / I. Sultan, S. Rahman, A.T. Jan [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — DOI: 10.3389/fmicb.2018.02066.
54. Pontes D.S. Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Role of Antibiotic Adjuvants / D.S. Pontes, R.S.A. de Araujo, N. Dantas [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 18. — № 1. — P. 42–74. — DOI: 10.2174/1568026618666180206095224.
55. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamases / K. Bush // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2013. — Vol. 1277. — P. 84–90. — DOI: 10.1111/nyas.12023.
56. Kunhikannan S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes / S. Kunhikannan, C.J. Thomas, A.E. Franks [et al.] // *MicrobiologyOpen*. — 2021. — Vol. 10. — № 3. — DOI: 10.1002/mbo3.1197.
57. Aminov R.I. Horizontal gene exchange in environmental microbiota / R.I. Aminov // *Frontiers in Microbiology*. — 2011. — Vol. 2. — DOI: 10.3389/fmicb.2011.00158.
58. Wang X. Global Increase of Antibiotic Resistance Genes in Conjugative Plasmids / X. Wang, H. Zhang, X. Long [et al.] // *Microbiology Spectrum*. — 2023. — Vol. 11. — № 2. — DOI: 10.1128/spectrum.04478-22.
59. Che Y. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes / Y. Che, Y. Yang, X. Xu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2021. — Vol. 118. — № 6. — DOI: 10.1073/pnas.2008731118.
60. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance / A. Carattoli // *International Journal of Medical Microbiology*. — 2013. — Vol. 303. — № 6–7. — P. 298–304. — DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.001.
61. Roberts A.P. Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance / A.P. Roberts, P. Mullany // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — № 5. — P. 856–871. — DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00283.x.
62. Yao Y. Intra- and interpopulation transposition of mobile genetic elements driven by antibiotic selection / Y. Yao, R. Maddamsetti, A. Weiss [et al.] // *Nature Ecology & Evolution*. — 2022. — Vol. 6. — № 5. — P. 555–564. — DOI: 10.1038/s41559-022-01705-2.
63. Ghaly T.M. The Natural History of Integrons / T.M. Ghaly, M.R. Gillings, A. Penesyan [et al.] // *Microorganisms*. — 2021. — Vol. 9. — № 11. — DOI: 10.3390/microorganisms9112212.
64. Sabbagh P. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens / P. Sabbagh, M. Rajabnia, A. Maali [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. — 2021. — Vol. 24. — № 2. — P. 136–142. — DOI: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208.
65. Ghaly T.M. Functional enrichment of integrons: Facilitators of antimicrobial resistance and niche adaptation / T.M. Ghaly, V. Rajabal, A. Penesyan [et al.] // *iScience*. — 2023. — Vol. 26. — № 11. — DOI: 10.1016/j.isci.2023.108301.
66. Souque C. Integron activity accelerates the evolution of antibiotic resistance / C. Souque, J.A. Escudero, R.C. MacLean // *eLife*. — 2021. — Vol. 10. — DOI: 10.7554/eLife.62474.
67. Bhat B.A. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives / B.A. Bhat, R.A. Mir, H. Qadri [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2023. — Vol. 14. — DOI: 10.3389/fmicb.2023.1231938.
68. Hipólito A. Profile and resistance levels of 136 integron resistance genes / A. Hipólito, L. García-Pastor, E. Vergara // *npj Antimicrobials and Resistance*. — 2023. — Vol. 1. — DOI: 10.1038/s44259-023-00014-3.
69. Koskella B. Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities / B. Koskella, M.A. Brockhurst // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2014. — Vol. 38. — № 5. — P. 916–931. — DOI: 10.1111/1574-6976.12072.
70. Pires J. Antibiotic resistance genes in bacteriophages from wastewater treatment plant and hospital wastewaters / J. Pires, R. Santos, S. Monteiro // *Science of the Total Environment*. — 2023. — Vol. 892. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164708.
71. Chen Q. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics / Q. Chen, T. Dharmaraj, P.C. Cai [et al.] // *Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 14. — № 7. — DOI: 10.3390/pharmaceutics14071425.
72. Łusiak-Szelachowska M. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far / M. Łusiak-Szelachowska, R. Międzybrodzki, Z. Drulis-Kawa [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. — 2022. — Vol. 29. — № 1. — DOI: 10.1186/s12929-022-00806-1.
73. Zhang Y. Bacteriophages: Underestimated vehicles of antibiotic resistance genes in the soil / Y. Zhang, Y. Guo, T. Qiu [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fmicb.2022.936267.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Ali J. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments / J. Ali, Q.A. Rafiq, E. Ratcliffe // *Future Science OA*. — 2018. — Vol. 4. — № 4. — DOI: 10.4155/fsoa-2017-0109.
2. Munita J.M. Mechanisms of Antibiotic Resistance / J.M. Munita, C.A. Arias // *Microbiology Spectrum*. — 2016. — Vol. 4. — № 2. — DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
3. Lykov I.N. Mikroorganizmy: Biologiya i ekologiya [Microorganisms: Biology and Ecology] / I.N. Lykov, G.A. Shestakova. — Kaluga : SerNa, 2014. — 451 p. [in Russian]



4. Kostakioti M. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era / M. Kostakioti, M. Hadjifrangiskou, S.J. Hultgren // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. — 2013. — Vol. 3. — № 4. — DOI: 10.1101/cshperspect.a010306.
5. Andersson D.I. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations / D.I. Andersson, D. Hughes // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — № 5. — P. 901–911. — DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x.
6. Mukherjee S. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments / S. Mukherjee, B.L. Bassler // *Nature Reviews Microbiology*. — 2019. — Vol. 17. — № 6. — P. 371–382. — DOI: 10.1038/s41579-019-0186-5.
7. Whiteley M. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research / M. Whiteley, S.P. Diggle, E.P. Greenberg // *Nature*. — 2017. — Vol. 551. — P. 313–320. — DOI: 10.1038/nature24624.
8. Lebeaux D. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics / D. Lebeaux, J.M. Ghigo, C. Beloin // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 2014. — Vol. 78. — № 3. — P. 510–543. — DOI: 10.1128/MMBR.00013-14.
9. Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance / I. Olsen // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 34. — № 5. — P. 877–886. — DOI: 10.1007/s10096-015-2323-z.
10. Jamal M. Bacterial biofilm and associated infections / M. Jamal, W. Ahmad, S. Andleeb [et al.] // *Journal of the Chinese Medical Association*. — 2018. — Vol. 81. — № 1. — P. 7–11. — DOI: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
11. Reygaert W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria / W.C. Reygaert // *AIMS Microbiology*. — 2018. — Vol. 4. — № 3. — P. 482–501. — DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
12. Sharma S. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment / S. Sharma, J. Mohler, S.D. Mahajan [et al.] // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11. — № 6. — DOI: 10.3390/microorganisms11061614.
13. Balcázar J.L. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance / J.L. Balcázar, J. Subirats, C.M. Borrego // *Frontiers in Microbiology*. — 2015. — Vol. 6. — DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
14. Jolivet-Gougeon A. Biofilms as a mechanism of bacterial resistance / A. Jolivet-Gougeon, M. Bonneure-Mallet // *Drug Discovery Today: Technologies*. — 2014. — Vol. 11. — P. 49–56. — DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.02.003.
15. Dawan J. Bacterial Stress Responses as Potential Targets in Overcoming Antibiotic Resistance / J. Dawan, J. Ahn // *Microorganisms*. — 2022. — Vol. 10. — № 7. — DOI: 10.3390/microorganisms10071385.
16. Zhang S. Advances in the Discovery of Efflux Pump Inhibitors as Novel Potentiators to Control Antimicrobial-Resistant Pathogens / S. Zhang, J. Wang, J. Ahn // *Antibiotics*. — 2023. — Vol. 12. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics12091417.
17. Blair J.M.A. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance / J.M.A. Blair, G.E. Richmond, L.J.V. Piddock // *Future Microbiology*. — 2014. — Vol. 9. — P. 1165–1177. — DOI: 10.2217/fmb.14.66.
18. Dörr T. Editorial: Bacterial Cell Wall Structure and Dynamics / T. Dörr, P.J. Moynihan, C. Mayer // *Frontiers in Microbiology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fmicb.2019.02051.
19. Nonejuie P. Bacterial cytological profiling rapidly identifies the cellular pathways targeted by antibacterial molecules / P. Nonejuie, M. Burkart, K. Pogliano [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2013. — Vol. 110. — № 40. — P. 16169–16174. — DOI: 10.1073/pnas.1311066110.
20. Banerjee S. Mechanical feedback promotes bacterial adaptation to antibiotics / S. Banerjee, K. Lo, N. Ojkic [et al.] // *Nature Physics*. — 2021. — Vol. 17. — № 3. — P. 403–409. — DOI: 10.1038/s41567-020-01079-x.
21. Cross T. Spheroplast-Mediated Carbapenem Tolerance in Gram-Negative Pathogens / T. Cross, B. Ransegnola, J.H. Shin [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 63. — № 9. — DOI: 10.1128/AAC.00756-19.
22. Murtha A.N. High-level carbapenem tolerance requires antibiotic-induced outer membrane modifications / A.N. Murtha, M.I. Kazi, R.D. Schargel [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2022. — Vol. 18. — № 2. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1010307.
23. Dörr T. Understanding tolerance to cell wall-active antibiotics / T. Dörr // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2021. — Vol. 1496. — № 1. — P. 35–58. — DOI: 10.1111/nyas.14541.
24. Nishida H. Factors That Affect the Enlargement of Bacterial Protoplasts and Spheroplasts / H. Nishida // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — Vol. 21. — № 19. — DOI: 10.3390/ijms21197131.
25. Fakhri R.A. Infectious disease: how to manage Gram-positive and Gram-negative pathogen conundrums with dual beta-lactam therapy / R.A. Fakhri, B. Simiyu, T. Morrisette [et al.] // *Drugs in Context*. — 2022. — Vol. 11. — DOI: 10.7573/dic.2021-8-9.
26. Lavigne J.P. Membrane permeability, a pivotal function involved in antibiotic resistance and virulence in *Enterobacter aerogenes* clinical isolates / J.P. Lavigne, A. Sotto, M.H. Nicolas-Chanoine [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2012. — Vol. 18. — № 6. — P. 539–545. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03607.x.
27. Henderson J.C. The Power of Asymmetry: Architecture and Assembly of the Gram-Negative Outer Membrane Lipid Bilayer / J.C. Henderson, S.M. Zimmerman, A.A. Crofts [et al.] // *Annual Review of Microbiology*. — 2016. — Vol. 70. — P. 255–278. — DOI: 10.1146/annurev-micro-102215-095308.
28. Zhou G. Outer Membrane Porins Contribute to Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Bacteria / G. Zhou, Q. Wang, Y. Wang [et al.] // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11. — № 7. — DOI: 10.3390/microorganisms11071690.
29. Choi U. Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli* / U. Choi, C.R. Lee // *Frontiers in Microbiology*. — 2019. — Vol. 10. — DOI: 10.3389/fmicb.2019.00953.
30. Lucena D. Microdomain formation is a general property of bacterial membrane proteins and induces heterogeneity of diffusion patterns / D. Lucena, M. Mauri, F. Schmidt // *BMC Biology*. — 2018. — Vol. 16. — DOI: 10.1186/s12915-018-0561-0.



31. Blanco P. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants / P. Blanco, S. Hernando-Amado, J.A. Reales-Calderon [et al.] // *Microorganisms*. — 2016. — Vol. 4. — № 1. — DOI: 10.3390/microorganisms4010014.
32. Li X.Z. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria / X.Z. Li, P. Plésiat, H. Nikaido // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2015. — Vol. 28. — № 2. — P. 337–418. — DOI: 10.1128/CMR.00117-14.
33. Tran T.T. Mutations in *cdsA* and *pgsA* Correlate with Daptomycin Resistance in *Streptococcus mitis* and *S. oralis* / T.T. Tran, N.N. Mishra, R. Seepersaud [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2019. — Vol. 63. — № 2. — DOI: 10.1128/AAC.01531-18.
34. Kmeck A. Synergies with and Resistance to Membrane-Active Peptides / A. Kmeck, R.J. Tancer, C.R. Ventura [et al.] // *Antibiotics*. — 2020. — Vol. 9. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics9090620.
35. Schaezner A.J. Antibiotic Resistance by Enzymatic Modification of Antibiotic Targets / A.J. Schaezner, G.D. Wright // *Trends in Molecular Medicine*. — 2020. — Vol. 26. — № 8. — P. 768–782. — DOI: 10.1016/j.molmed.2020.05.001.
36. Zhang F. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies / F. Zhang, W. Cheng // *Antibiotics*. — 2022. — Vol. 11. — № 9. — DOI: 10.3390/antibiotics11091215.
37. Pavlova A.S. Molekulyarnye determinanty rezistentnosti *Salmonella enterica* k antibiotikam [Molecular determinants of antibiotic resistance in *Salmonella enterica* antibiotic resistance] / A.S. Pavlova, Yu.A. Bocharova, K.V. Kuleshov [et al.] // *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. — 2021. — Vol. 98. — № 6. — P. 721–730. — DOI: 10.36233/0372-9311-140. [in Russian]
38. Chopra I. Tetracyclines, molecular and clinical aspects / I. Chopra, P.M. Hawkey, M. Hinton // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 1992. — Vol. 29. — № 3. — P. 245–277. — DOI: 10.1093/jac/29.3.245.
39. Thaker M. The tetracycline resistome / M. Thaker, P. Spanogiannopoulos, G.D. Wright // *Cellular and Molecular Life Sciences*. — 2010. — Vol. 67. — № 3. — P. 419–431. — DOI: 10.1007/s00018-009-0172-6.
40. Fritsche T.R. Detection of methyltransferases conferring high-level resistance to aminoglycosides in enterobacteriaceae from Europe, North America, and Latin America / T.R. Fritsche, M. Castanheira, G.H. Miller [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2008. — Vol. 52. — № 5. — P. 1843–1845. — DOI: 10.1128/AAC.01477-07.
41. Mingeot-Leclercq M.P. Aminoglycosides: activity and resistance / M.P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P.M. Tulkens // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1999. — Vol. 43. — № 4. — P. 727–737. — DOI: 10.1128/AAC.43.4.727.
42. Monteiro R. Proteome of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain of sequence type ST398 / R. Monteiro, R. Vitorino, P. Domingues [et al.] // *Journal of Proteomics*. — 2012. — Vol. 75. — № 10. — P. 2892–2915. — DOI: 10.1016/j.jprot.2011.12.036.
43. Ndagi U. Antibiotic resistance: bioinformatics-based understanding as a functional strategy for drug design / U. Ndagi, A.A. Falaki, M. Abdullahi [et al.] // *RSC Advances*. — 2020. — Vol. 10. — № 31. — P. 18451–18468. — DOI: 10.1039/d0ra01484b.
44. Kapoor G. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians / G. Kapoor, S. Saigal, A. Elongavan // *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. — 2017. — Vol. 33. — № 3. — P. 300–305. — DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_349\_15.
45. Pathak A. Antibiotic-degrading resistance changes bacterial community structure via species-specific responses / A. Pathak, D.C. Angst, R. León-Sampedro // *ISME Journal*. — 2023. — Vol. 17. — P. 1495–1503. — DOI: 10.1038/s41396-023-01465-2.
46. Nguyen F. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms / F. Nguyen, A.L. Starosta, S. Arenz [et al.] // *Biological Chemistry*. — 2014. — Vol. 395. — № 5. — P. 559–575. — DOI: 10.1515/hsz-2013-0292.
47. Jian Z. Antibiotic resistance genes in bacteria: Occurrence, spread, and control / Z. Jian, L. Zeng, T. Xu [et al.] // *Journal of Basic Microbiology*. — 2021. — Vol. 61. — № 12. — P. 1049–1070. — DOI: 10.1002/jobm.202100201.
48. Wright G.D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance / G.D. Wright // *Chemical Communications*. — 2011. — Vol. 47. — № 14. — P. 4055–4061. — DOI: 10.1039/c0cc05111j.
49. Egorov A.M. Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance / A.M. Egorov, M.M. Ulyashova, M.Y. Rubtsova // *Acta Naturae*. — 2018. — Vol. 10. — № 4. — P. 33–48.
50. Wright G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification / G.D. Wright // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2005. — Vol. 57. — № 10. — P. 1451–1470. — DOI: 10.1016/j.addr.2005.04.002.
51. Varela M.F. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents / M.F. Varela, J. Stephen, M. Lekshmi [et al.] // *Antibiotics*. — 2021. — Vol. 10. — № 5. — P. 593. — DOI: 10.3390/antibiotics10050593.
52. Gil-Gil T. The Inactivation of Enzymes Belonging to the Central Carbon Metabolism Is a Novel Mechanism of Developing Antibiotic Resistance / T. Gil-Gil, F. Corona, J.L. Martínez [et al.] // *mSystems*. — 2020. — Vol. 5. — № 3. — DOI: 10.1128/mSystems.00282-20.
53. Sultan I. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective / I. Sultan, S. Rahman, A.T. Jan [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — DOI: 10.3389/fmicb.2018.02066.
54. Pontes D.S. Mechanisms of Antibiotic Resistance and the Role of Antibiotic Adjuvants / D.S. Pontes, R.S.A. de Araujo, N. Dantas [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 18. — № 1. — P. 42–74. — DOI: 10.2174/1568026618666180206095224.
55. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamases / K. Bush // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2013. — Vol. 1277. — P. 84–90. — DOI: 10.1111/nyas.12023.
56. Kunhikannan S. Environmental hotspots for antibiotic resistance genes / S. Kunhikannan, C.J. Thomas, A.E. Franks [et al.] // *MicrobiologyOpen*. — 2021. — Vol. 10. — № 3. — DOI: 10.1002/mbo3.1197.



57. Aminov R.I. Horizontal gene exchange in environmental microbiota / R.I. Aminov // *Frontiers in Microbiology*. — 2011. — Vol. 2. — DOI: 10.3389/fmicb.2011.00158.
58. Wang X. Global Increase of Antibiotic Resistance Genes in Conjugative Plasmids / X. Wang, H. Zhang, X. Long [et al.] // *Microbiology Spectrum*. — 2023. — Vol. 11. — № 2. — DOI: 10.1128/spectrum.04478-22.
59. Che Y. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes / Y. Che, Y. Yang, X. Xu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2021. — Vol. 118. — № 6. — DOI: 10.1073/pnas.2008731118.
60. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance / A. Carattoli // *International Journal of Medical Microbiology*. — 2013. — Vol. 303. — № 6–7. — P. 298–304. — DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.001.
61. Roberts A.P. Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance / A.P. Roberts, P. Mullany // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — № 5. — P. 856–871. — DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00283.x.
62. Yao Y. Intra- and interpopulation transposition of mobile genetic elements driven by antibiotic selection / Y. Yao, R. Maddamsetti, A. Weiss [et al.] // *Nature Ecology & Evolution*. — 2022. — Vol. 6. — № 5. — P. 555–564. — DOI: 10.1038/s41559-022-01705-2.
63. Ghaly T.M. The Natural History of Integrons / T.M. Ghaly, M.R. Gillings, A. Penesyan [et al.] // *Microorganisms*. — 2021. — Vol. 9. — № 11. — DOI: 10.3390/microorganisms9112212.
64. Sabbagh P. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens / P. Sabbagh, M. Rajabnia, A. Maali [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. — 2021. — Vol. 24. — № 2. — P. 136–142. — DOI: 10.22038/ijbms.2020.48905.11208.
65. Ghaly T.M. Functional enrichment of integrons: Facilitators of antimicrobial resistance and niche adaptation / T.M. Ghaly, V. Rajabal, A. Penesyan [et al.] // *iScience*. — 2023. — Vol. 26. — № 11. — DOI: 10.1016/j.isci.2023.108301.
66. Souque C. Integron activity accelerates the evolution of antibiotic resistance / C. Souque, J.A. Escudero, R.C. MacLean // *eLife*. — 2021. — Vol. 10. — DOI: 10.7554/eLife.62474.
67. Bhat B.A. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives / B.A. Bhat, R.A. Mir, H. Qadri [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2023. — Vol. 14. — DOI: 10.3389/fmicb.2023.1231938.
68. Hipólito A. Profile and resistance levels of 136 integron resistance genes / A. Hipólito, L. García-Pastor, E. Vergara // *npj Antimicrobials and Resistance*. — 2023. — Vol. 1. — DOI: 10.1038/s44259-023-00014-3.
69. Koskella B. Bacteria-phage coevolution as a driver of ecological and evolutionary processes in microbial communities / B. Koskella, M.A. Brockhurst // *FEMS Microbiology Reviews*. — 2014. — Vol. 38. — № 5. — P. 916–931. — DOI: 10.1111/1574-6976.12072.
70. Pires J. Antibiotic resistance genes in bacteriophages from wastewater treatment plant and hospital wastewaters / J. Pires, R. Santos, S. Monteiro // *Science of the Total Environment*. — 2023. — Vol. 892. — DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164708.
71. Chen Q. Bacteriophage and Bacterial Susceptibility, Resistance, and Tolerance to Antibiotics / Q. Chen, T. Dharmaraj, P.C. Cai [et al.] // *Pharmaceutics*. — 2022. — Vol. 14. — № 7. — DOI: 10.3390/pharmaceutics14071425.
72. Łusiak-Szelachowska M. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far / M. Łusiak-Szelachowska, R. Międzybrodzki, Z. Drulis-Kawa [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. — 2022. — Vol. 29. — № 1. — DOI: 10.1186/s12929-022-00806-1.
73. Zhang Y. Bacteriophages: Underestimated vehicles of antibiotic resistance genes in the soil / Y. Zhang, Y. Guo, T. Qiu [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2022. — Vol. 13. — DOI: 10.3389/fmicb.2022.936267.