

Молекулярные механизмы микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам

С. Н. КОВАЛЬЧУК, Л. С. ФЕДОРОВА, *Е. Н. ИЛЬИНА

ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Molecular Mechanisms of Microbial Resistance to Disinfectants

SVETLANA N. KOVALCHUK, LYUDMILA S. FEDOROVA, *ELENA N. ILINA

Scientific Research Institute for Systems Biology and Medicine of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Резюме

Распространение микробной устойчивости к антимикробным препаратам, в том числе дезинфицирующим средствам, является одной из острых проблем современности, несущей биологические и экономические угрозы для всех стран. Знание механизмов формирования микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам является необходимой научной базой для поиска путей её преодоления. Несмотря на широкое использование дезинфицирующих средств, формирование микробной устойчивости к ним изучены гораздо меньше, чем к антибиотикам. В настоящем обзоре представлены данные об основных молекулярных механизмах микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам.

Ключевые слова: бактерии; дезинфицирующие средства; устойчивость; механизмы

Для цитирования: Ковальчук С. Н., Федорова Л. С., Ильина Е. Н. Молекулярные механизмы микробной устойчивости к дезинфицирующим средствам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 1–2: 45–56. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-45-56>.

Abstract

Dissemination of microbial resistance to biocides, including disinfectants, is one of the acute problem, which poses biological and economic threats to all countries in the world. Understanding the mechanisms of microbial resistance to disinfectants is a necessary scientific basis for searching ways to overcome it. Despite the wide use of disinfectants, developing bacterial resistance to them has been less studied than to antibiotics. This review presents data on the main molecular mechanisms of microbial resistance to disinfectants.

Keywords: bacteria; disinfectants; resistance; mechanisms

For citation: Kovalchuk S. N., Fedorova L. S., Ilina E. N. Molecular mechanisms of microbial resistance to disinfectants. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 1–2: 45–56. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-45-56>.

Дезинфицирующие средства (ДС) широко используются для неспецифической профилактики инфекций в медицинских учреждениях, на предприятиях общественного питания, пищевой промышленности, на коммунальных объектах, в образовательных учреждениях и в быту. Однако наблюдаемый уже с 1950-х годов феномен устойчивости микроорганизмов к ДС [1] приводит к резкому снижению эффективности дезинфекционных мероприятий.

Основным свойством ДС является антимикробная активность, которую обеспечивают химические соединения, входящие в их состав — действующие вещества (ДВ). Наиболее распространёнными являются ДВ из группы хлорактивных соединений, кислородоактивных соединений,

а также катионных поверхностно-активных веществ — четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), третичные алкиламины, производные гуанидина, а также альдегиды и спирты (табл. 1). В состав ДС могут входить как индивидуальные соединения, так и комплекс ДВ и вспомогательных компонентов. В отличие от антибиотиков, для ДС характерно отсутствие специфичности к какому-либо определённым молекулярным мишеням и воздействие на несколько клеточных структур, включая клеточную стенку, цитоплазматическую и наружную мембраны (см. табл. 1).

Так, АДБАХ и хлоргексидин взаимодействуют с отрицательно заряженными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий, не-обратимо связываются с фосфолипидами и бел-

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: Научный проезд, 18. НИИ системной биологии и медицины, г. Москва, Россия, 117246. E-mail: ilinaen@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 18 Nauchnyi proezd, Scientific research institute for systems biology and medicine, Moscow, 117246 Russia. E-mail: ilinaen@gmail.com

Таблица 1. Группы ДС и их мишени
Table 1. Groups of disinfectants and their targets

Группа ДС	Дезинфицирующие вещества	Мишени	Ссылки
Четвертичные аммониевые соединения	Алкилдиметилбензиламмония хлорид (АДБАХ), цетилтриметиламмония хлорид, тетрафенилфосфоний	Цитоплазматическая мембрана	[2–4]
Производные гуанидина	Хлоргестидин, полигексаметиленгуанидин-гидрохлорид (ПГМГ-ГХ)	Цитоплазматическая мембрана, структурные белки и ферменты, липополисахариды	
Хлорактивные соединения	Хлорная известь, гипохлориты кальция и натрия, хлорамины, соли дихлоризоциануровой кислоты, дихлордиметилгидантоин	Мембранные и цитоплазматические структурные белки и ферменты	
Кислородактивные соединения	Перекись водорода, пероксигидрат фторида калия, пербораты, персульфаты, перфосфаты, перкарбонаты	Мембранные и цитоплазматические белки, ДНК и РНК	
Спирты	Этиловый, изопропиловый	Мембрана, белки, ДНК и РНК	
Фенолы	Ортофенилфенол, ортобензилпарахлорфенол	Цитоплазматическая мембрана, белки	
Альдегиды	Формальдегид, глутаровый и ортофталевый альдегид	Белки клеточной стенки и наружной мембраны, РНК и ДНК	

ками внешней и плазматической мембран, вызывая изменения их свойств и функций, за которыми следует потеря целостности клетки, что, в конечном итоге, приводит к утечке основных внутриклеточных компонентов [2, 3]. Спирты и фенолы разрушают билипидный слой мембран, а также ингибируют ферменты, участвующие в гликолизе, синтезе жирных кислот, фосфолипидов, ДНК, РНК, пептидогликана и белков. Альдегиды воздействуют на белки, ДНК и РНК, взаимодействуя с их аминными, сульфгидрильными и гидроксильными группами. Кислородактивные соединения способствуют окислению фосфолипидов и нуклеозидов, ингибированию ферментов и синтезу белков [2–4].

Молекулярные механизмы микробной устойчивости к ДС

Устойчивость бактерий к ДС определяется в основном их таксономической принадлежностью и химической природой ДВ. Различают природную, приобретённую и фенотипическую устойчивость бактерий к ДС. Природная устойчивость является постоянным генетически обусловленным видовым признаком бактерий. Под приобретённой резистентностью понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при концентрациях ДС, подавляющих основную часть микробной популяции, что связано с появлением новых для них генетических детерминант резистентности [2]. Фенотипическая изменчивость не закреплена генетически и связана, в частности, с образованием биоплёнок [5]. Таксономические группы бактерий могут существенно различаться по уровню чувствительности к ДС, количественным выражением которого является величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) [6].

Основными механизмами формирования микробной резистентности к ДС являются: 1) снижение их внутриклеточной концентрации за счёт активного выведения из клетки (эффлюкса) и 2) уменьшение проницаемости клеточной оболочки. Также приобретение резистентности к ДС может быть связано с их биodeградацией и усилением образования биоплёнок [3, 5–7].

На генетическом уровне формирование резистентности к ДС обусловлено модификациями собственного генома и/или приобретением новых генетических детерминант резистентности. Так, воздействие на бактериальную клетку сублетальных концентраций ЧАС приводит к нарушению целостности мембраны, окислительному стрессу и повреждению ДНК, что вызывает в бактериальной клетке индукцию SOS-ответа и активацию транскрипционного фактора RpoS и малой некодирующей РНК SdsR, запускающих процессы рекомбинации, репарации ДНК и мутагенеза [6, 8]. Это может привести к генетическим изменениям, связанным с активацией рекомбинации и, как следствие, с перемещением внутри генома мобильных генетических элементов (профагов, интегративных конъюгативных элементов (ICE), интегронов, транспозонов), которые могут нести детерминанты резистентности [9], а также к увеличению скорости мутагенеза за счёт ошибок репликации и ингибирования системы репарации некомплементарных нуклеотидов [10]. Появление мутаций в генах, обуславливающих процессы выведения ДС из бактериальной клетки (гены эффлюксных насосов и их регуляторов) или их проникновения в клетку (гены поринов и их регуляторов у грамотрицательных бактерий), могут привести к формированию резистентности к ДС [3]. Приобретение путём горизонтального переноса плазмид и ICE, несущих детерминанты устойчивости, является ещё одним

распространённым механизмом формирования и распространения микробной резистентности как к ДС, так и антибиотикам [7, 9, 11, 12] (рис. 1).

Эффлюксные насосы и их регуляция

Снижение внутриклеточной концентрации ДС достигается за счёт его активного выведения из микробной клетки с помощью эффлюксных насосов. Эффлюксные насосы представляют собой трансмембранные белковые комплексы, которые широко распространены у бактерий и играют важную роль в их физиологии [13, 14]. На основе структурного сходства и особенностей функционирования эффлюксные насосы объединены в 5 суперсемейств: 1) RND (Resistance-Nodulation-Division), 2) SMR (Small Multidrug Resistance), 3) MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion), 4) MFS (Major Facilitator Superfamily), 5) ABC (ATP-Binding Cassette) (рис. 2).

Эффлюксные насосы надсемейства RND наиболее значимы в формировании резистентности к ДС и антибиотикам [12, 15] и встречаются только у грамотрицательных бактерий в силу особенностей строения их клеточной оболочки, которая, в отличие от грамположительных бактерий, имеет наружную мембрану (см. рис. 2). Детально изученным эффлюксным насосом суперсемейства RND у *Escherichia coli* и других представителей семейства Enterobacteriaceae является AcrAB-TolC [16–19], который состоит из белка наружной мембраны TolC, транспортного белка AcrB, расположенного во внутренней мембране, и периплазматического белка AcrA (см. рис. 2).

Функционирование эффлюксных насосов находится под сложной многоуровневой регуляцией, что позволяет обеспечивать активацию эффлюкса при воздействии ДС. Так, экспрессия генов *acrAB* и *tolC* эффлюксного насоса AcrAB-TolC у *E. coli* регулируется репрессором AcrR и индуктором MarA [19–22]. Транскрипция гена *acrR*

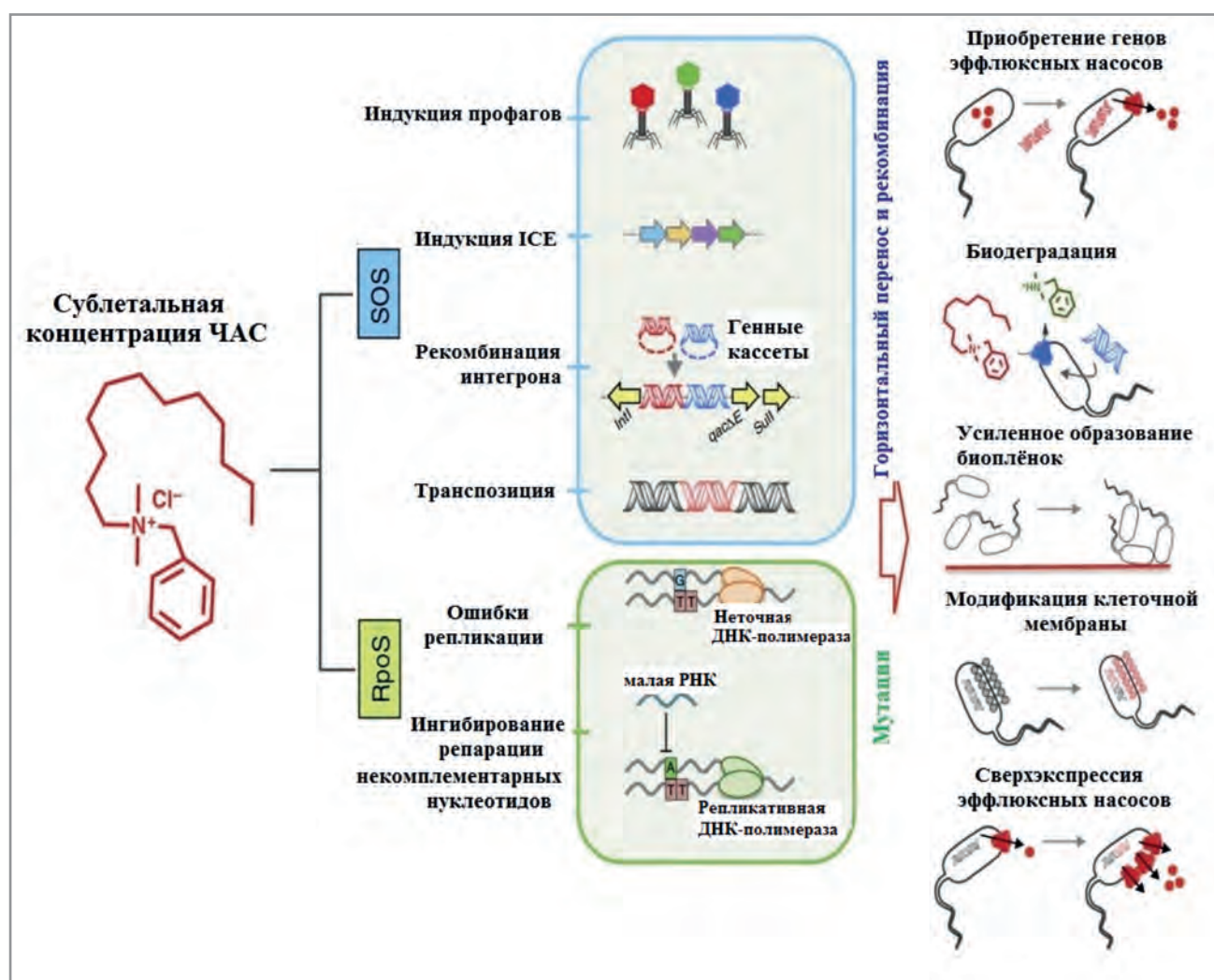


Рис. 1. Молекулярные механизмы бактериальной устойчивости к ЧАС [6].

Fig. 1. Molecular mechanisms of bacterial resistance to Q.A.C. [7].

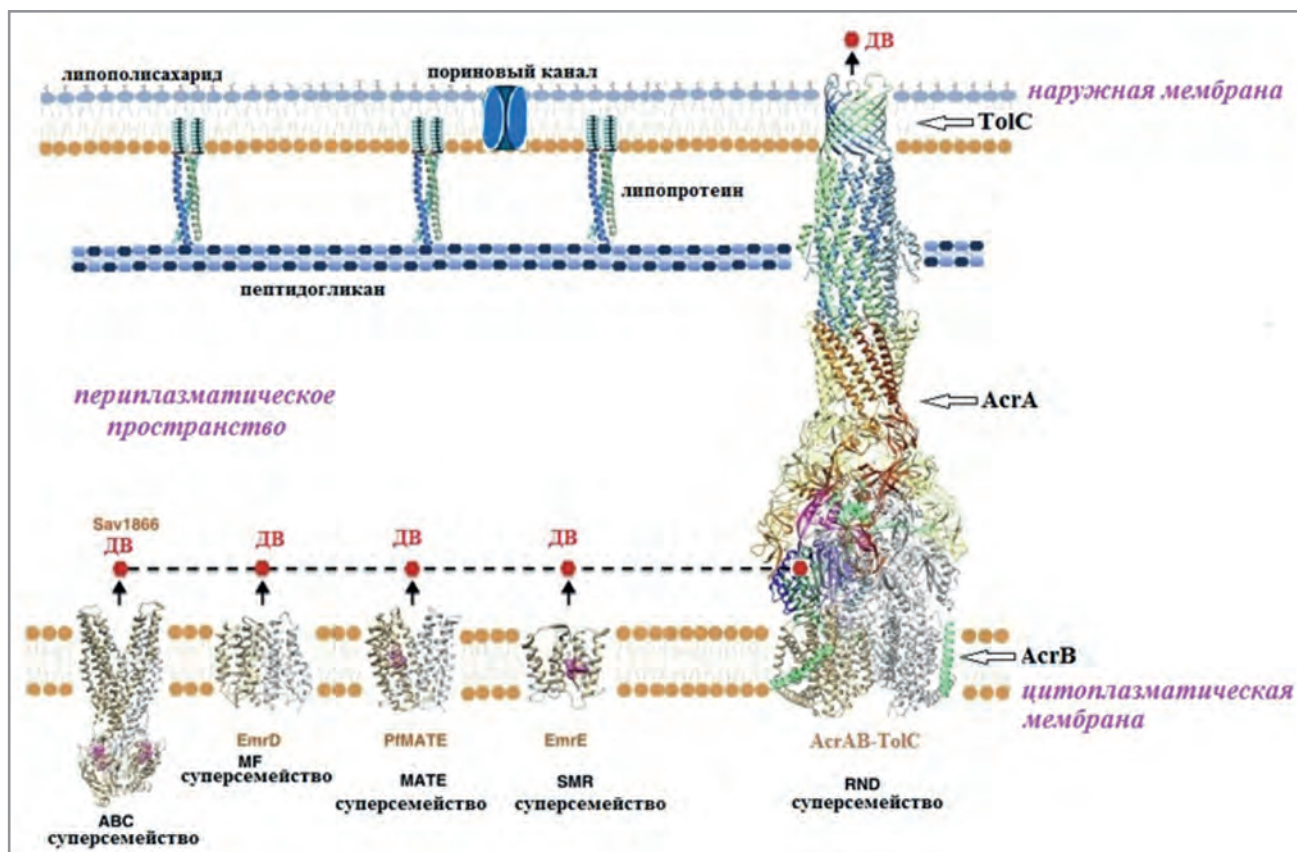


Рис. 2. Структурная организация клеточной оболочки грамотрицательных бактерий и эффлюксных насосов [13].
Fig. 2. Structural organization of the cell wall of gram-negative bacteria and efflux pumps [13].

увеличивается в условиях общего стресса, в том числе вызванного воздействием ДС и антибиотиков [21]. Транскрипционный фактор MarA, а также его структурные гомологи SoxS и Rob, повышают экспрессию генов *acrAB* и *tolC*, что приводит к увеличению в клетке количества эффлюксных насосов AcrAB-TolC и, как следствие, способствует усилению эффлюкса ряда ДС (АДБАХ, дидецилдиметиламмоний хлорида и котримоксазола) и антибиотиков [20, 23, 24]. При этом сам ген *marA* находится под регуляцией со стороны транскрипционных факторов MarR и MarB, которые вместе с MarA образуют общий оперон. Для MarA белок MarR является репрессором, MarB — активатором [19].

На посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях функционирование AcrAB-TolC регулируется белком CsrA и протеазой Lon. Протеаза Lon регулирует активатор MarA путём его протеолитической деградации [25], в то время как CsrA, связываясь с 5'-концом транскрипта AcrAB, приводит к его более эффективной трансляции [26]. У бактерий

Klebsiella pneumoniae, *Salmonella enterica*, *Enterobacter aerogenes* и *Enterobacter cloacae* гомологом транскрипционного фактора MarA является белок RamA [19, 27]. Схематично регуляция генов *acrA*, *acrB* и *tolC* эффлюксного насоса AcrAB-TolC *E. coli* представлена на рис. 3.

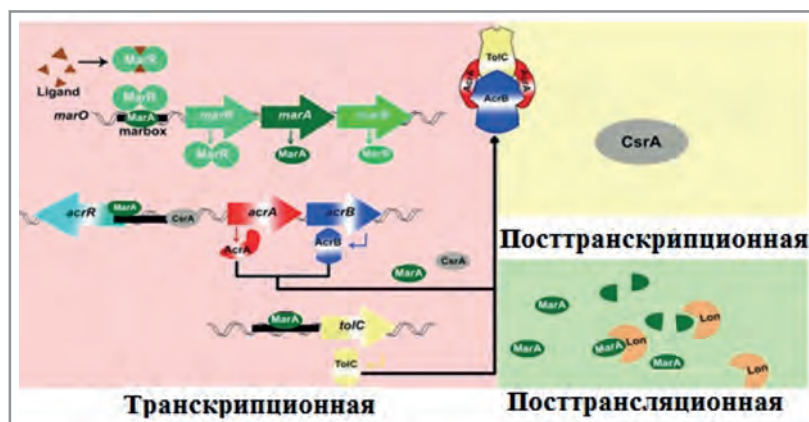


Рис. 3. Схема регуляции генов *acrA*, *acrB* и *tolC* эффлюксного насоса AcrAB-TolC *E. coli* транскрипционными факторами MarRAB; посттранскрипционная и посттрансляционная регуляция AcrAB-TolC с помощью белка CsrA и протеазы Lon [19].

Fig. 3. Scheme of regulation of *acrA*, *acrB* and *tolC* genes of the AcrAB-TolC efflux pump of *E. coli* by MarRAB transcription factors; post-transcriptional and post-translational regulation of AcrAB-TolC by CsrA protein and Lon protease [19].

Возникновение мутаций в регуляторных генах способны оказывать значительное влияние на экспрессию генов эффлюксных насосов и, следовательно, на их количество в бактериальной клетке, тем самым способствуя формированию резистентности как к ДС, так и к антибиотикам. Так, был обнаружен ряд мутаций в генах *acrR*, *marR* и *ramR*, которые приводили к суперэкспрессии генов *acrAB* и *tolC* в клетках *E.coli* и *K.pneumoniae*, что приводило к формированию фенотипа множественной лекарственной устойчивости [28–31]. Мутации в самих генах насоса AcrAB-TolC могут влиять на его специфичность к химическим соединениям и резистентность к ним [32].

У грамположительных бактерий широко распространены эффлюксные насосы суперсемейства MFS, из которых наиболее изучен NorA из *Staphylococcus aureus* [33, 34]. NorA обеспечивает эффлюкс большого спектра биоцидов, включая ЧАС и антибиотики [11, 34–36]. Повышенная экспрессия NorA, способствующая формированию резистентности, может возникать благодаря приобретению мутаций в промоторной области гена *norA* или в регуляторных белках MgrA и MerR [36–38].

Приобретение эффлюксных насосов путём горизонтального переноса генов посредством плазмид и ICE является ещё одним распространённым генетическим механизмом формирования и распространения микробной резистентности к ДС [6, 9, 39]. Так, у *S.aureus* был обнаружен широкий спектр эффлюксных насосов группы qac, которые способствуют формированию устойчивости к ЧАС и ряду антибиотиков и находятся в составе плазмид [6, 9, 35, 40]. Клинические изоляты стафилококков часто являются носителями нескольких плазмид с детерминантами резистентности [9, 41, 42]. Было показано, что мутации в генах qac могут обеспечивать различные уровни устойчивости *S.aureus* к ДС и антибиотикам [43].

У грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae хорошо изучены эффлюксные насосы OqxA и OqxB надсемейства RND, которые были обнаружены в составе плазмид, и сверхэкспрессия которых придаёт устойчивость к АДБАХ, додецилсульфату натрия и триклозану, а также ряду антибиотиков [44] (табл. 2). Было показано, что гены *oqxA* и *oqxB* изначально находились в хромосоме *K.pneumoniae* и уже позже появились в составе плазмид, при этом транспозиция этих генов из хромосомы в плазмиды способна более чем в 80 раз увеличить уровень экспрессии эффлюксных насосов OqxA и OqxB, что способствует формированию резистентности к ДС [59]. Выявлены два белка — RarA (активатор) и OqxR (репрессор), — которые играют

важную роль в регуляции экспрессии генов *oqxA* и *oqxB* [12]. Было показано, что вызванная мутациями сверхэкспрессия гена *rarA* может повышать уровень экспрессии генов *oqxA/B* [60]. Также были выявлены мутации в гене репрессора OqxR, которые подавляли его активность, что также приводило к сверхэкспрессии генов *oqxA/B* [60, 61]. Считается, что горизонтальный перенос плазмид, несущих детерминанты резистентности *oqxA/B* и *qac*, может представлять большой риск, связанный с развитием множественной лекарственной устойчивости [11, 12].

Учитывая роль эффлюксных насосов в формировании микробной резистентности к ДС и антибиотикам, предпринимаются попытки найти соединения, способные их ингибировать [62–64], что позволит снизить минимальные подавляющие концентрации, необходимые для элиминации бактериальных патогенов.

Порины

Изменение проницаемости наружной мембраны является ещё одним механизмом резистентности к ДС грамотрицательных бактерий. Транспорт гидрофильных ДС внутрь микробной клетки осуществляется через каналы, образованные белками поринами (см. рис. 2). Количество поринов в бактериальной клетке может быть довольно высоким, до 10^6 на клетку [65], и контролируется путём регуляции экспрессии генов, кодирующих порины, что приводит к изменению проницаемости наружной мембраны для гидрофильных ДС. При уменьшении количества поринов эффективность транспорта ДС резко снижается, что проявляется в формировании устойчивости к ним, как это было продемонстрировано для штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli* и *Mycobacterium smegmatis* после воздействия АДБАХ [66–69]. Так, адаптация *E.coli* к АДБАХ привела к снижению присутствия поринов OmpA, OmpF и OmpT [66].

Для ряда поринов была определена кристаллическая структура и выявлен высококонсервативный участок L3, определяющий диаметр поринового канала и его заряд [70–73]. Мутации, влияющие на структуру поринов и/или их экспрессию, оказывают непосредственное влияние на восприимчивость бактерий к антимикробным препаратам. Эти мутации могут иметь различные последствия, такие как потеря или уменьшение количества поринов, изменение размера или проводимости пориновых каналов. Было показано, что мутации в участке L3 порина Omp36 из *Enterobacter aerogenes* [74, 75], OmpK36 из *K.pneumonia* [76], OmpF и OmpC из *E.coli* [77–80] влияют на транспорт антибиотиков и воспри-

имчивость к ним. В результате лабораторной адаптации штаммов *E.coli* к ДС с последующим полногеномным секвенированием были также идентифицированы мутации в белках EnvZ и OmpR, участвующих в регуляции экспрессии поринов OmpF и OmpC, которые способствовали формированию резистентности к хлорофену и повидон-йодиду [81]. Примечательно, что экспрессия генов поринов находится под

регуляцией тех же транскрипционных факторов (Mar, RamA, Rob и SoxS), что и гены эффлюксных насосов [82], и мутации в них могут ингибировать экспрессию поринов и прямо или косвенно вызывать сверхэкспрессию эффлюксных насосов [83, 84]. Наличие у грамотрицательных бактерий этих двух механизмов делают их чрезвычайно устойчивыми к широкому спектру ДС и антибиотиков (см. табл. 2).

Таблица 2. Эффлюксные насосы, связанные с перекрёстной устойчивостью бактерий группы ESKAPE к ДВ и антибиотикам

Table 2. Efflux pumps associated with the cross-resistance of ESKAPE group bacteria to disinfectants and antibiotics

Вид	Эффлюкс- ный насос	Супер- семейство	Устойчивость к антимикробным средствам		Ссылки
			ДВ	Антибиотики	
Грамположительные					
<i>Staphylococcus aureus</i>	QacA	MFS	АДБАХ, хлоргексидин	Цетримид, пропамидина изетионат, диаминодифениламин дигидрохлорид, пентамидин, акрифлавин, пентамидин	[11]
	QacB	MFS	АДБАХ, тетрафенилфосфоний, хлоргексидин	Акрифлавин	[11]
	NorA	MFS	АДБАХ, тетрафенилфосфоний	Норфлоксацин, эноксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, пентамидин, цетримид, акрифлавин	[11, 36]
	NorB	MFS	АДБАХ, тетрафенилфосфоний	Норфлоксацин, эноксацин, офлоксацин, цiproфлоксацин, пентамидин, цетримид, бромид акрифлавин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, тетрациклин	[12, 36]
	MdeA	MFS	АДБАХ, тетрафенилфосфоний	Норфлоксацин, виргиниамидин, новобиоцин, мупироцин, фузидовая кислота, доксорубицин, даунорубицин	[26, 125]
	MerA	MATE	АДБАХ, хлоргексидин, тетрафенилфосфоний	Цiproфлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, тигециклин, пентамидин, цетримид, деквалиний, акрифлавин	[11]
	LmrS	MFS	тетрафенилфосфоний, доцецилсульфат натрия	Оксазолидинон, флорфеникол, триметоприм, эритромицин, канамицин, фузидовая кислота	[11]
	MerA	MATE	тетрафенилфосфоний, цетримид, АДБАХ	Тигециклин, цiproфлоксацин, норфлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин	[11]
Грамотрицательные					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AcrAB-TolC	RND	АДБАХ, дидецилди-метиламмония хлорид, ко-тримоксазол хлоргестидин	Хинолоны, хлорамфеникол, тетрациклины–тигециклин, макролиды, триметоприм и новобиоцин	[31, 45, 46]
	KpnEFO	SMR	Додецилсульфат натрия АДБАХ, хлоргексидин триклозан, перекись водорода	Цефепим, цефтриаксон, колистин, эритромицин, рифамицин, тетрациклин и стрептомицин	[47]
	OqxAB	RND	ЧАС	Хлорамфеникол и фторхинолоны	[44]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AdeABC	RND	додецилсульфат натрия, АДБАХ, хлоргексидин, тетрафенилфосфоний	Аминогликозиды, бета-лактамы, хлорамфеникол, тетрациклин, тигециклин, триметоприм, фторхинолоны	[48, 49]
	AdeI	RND	АДБАХ, додецилсульфат натрия	Хлорамфеникол, новобиоцин, гентамицин, канамицин, налидиксовая кислота, тетрациклин	[49, 50]

Продолжение табл. 2.
Continuation of the table 2.

Вид	Эффлюкс- ный насос	Супер- семейство	Устойчивость к антимикробным средствам		Ссылки
			ДВ	Антибиотики	
<i>Escherichia coli</i>	AdeT1 AdeT2	RND	АДБАХ, тетрафенилфосфоний, додецилсульфат натрия	Хлорамфеникол, новобиоцин, гентамицин, канамицин, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, эритромицин	[51]
	AbeS	SMR	АДБАХ, тетрафенилфосфоний, додецилсульфат натрия, цетримид, цетилпиридиний хлорид, хлоргексидин	Эритромицин, новобиоцин, амикацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, тетрациклин, триметоприн	[52]
	AcrAB-TolC	RND	АДБАХ, цетримид, тетрафенилфосфоний	Бета-лактамы, тетрациклин, новобиоцин и флуорохинолоны, феникол	[12–14, 53, 54]
	AcrE/EnvC AcrF/EnvD	RND	Додецилсульфат натрия, тетрафенилфосфоний, АДБАХ	Акрифлавин; новобиоцин	[55]
	M3dfA/Cmr	MFS	АДБАХ, тетрафенилфосфоний	Рифампицин, тетрациклин, пурамицин, хлорамфеникол, эритромицин, некоторые аминогликозиды и фторхинолоны	[46, 55]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MdtE/YhiU MdtF/YhiV MdtK/YdhE	RND	АДБАХ, додецилсульфат натрия, тетрафенилфосфоний	Эритромицин, доксорубин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, эноксацин, триметоприм, хлорамфеникол, фосфомицин, акрифлавин	[56]
	MexAB-OprM	RND	АДБАХ	Фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды	[57]
	PmpM	MATE	АДБАХ, тетрафенилфосфоний	Акрифлавин, фторхинолоны	[58]

Помимо изменений в профиле экспрессии поринов, состав других компонентов наружной мембраны грамотрицательных бактерий может быть связан с приобретением устойчивости к ДС. Так, был показан, что устойчивые и восприимчивые к ЧАС штаммы *Paeruginosa* и *E.coli* имели разный состав фосфолипидов, жирных кислот и липополисахаридов [85–89]. Также было высказано предположение, что штаммы *Pseudomonas* могут адаптироваться к АДБАХ путём уменьшения отрицательного заряда внешней мембраны за счёт увеличения экспрессии генов, определяющих синтез полиаминов, и модификации липида А [69].

Биодеградация

Приобретение микробной резистентности к ДС за счёт их биодеградации было показано для некоторых видов бактерий рода *Pseudomonas*. Так, были выделены изоляты *Pseudomonas putida* и *Pseudomonas nitroreducens*, способные метаболизировать ЧАС [90–92]. Был изучен механизм расщепления АДБАХ до диметиламина и бензойной кислоты с образованием в качестве промежуточного продукта бензилдиметиламина, который в 500 раз менее токсичен, чем АДБАХ [90,

91, 93, 94]. Были идентифицированы ферменты, участвующие в биодеградации ЧАС, такие как тетрадецилтриметил аммоний бромид монооксигеназа (ТТАВМО) из *P.putida* ATCC 12633 [92], аминоксидаза С из *P.nitroreducens* АОх-ВАС [91], оксигеназа охуВАС [95], а также диоксигеназа, гидролизующая ароматические соединения (aromatic ringhydroxylating dioxygenase), из изолятов *Pseudomonas* spp. [90]. При этом гены аминоксидаз и диоксигеназ, катализирующие трансформацию бензилдиметиламина и бензойной кислоты, соответственно [93], могут находиться в составе мобильных генетических элементов [90], что свидетельствует о возможности их горизонтального переноса. Кроме того, согласно результатам метагеномных исследований, у микробного сообщества, в котором доминировали виды *Pseudomonas* spp. и для которого АДБАХ был единственным источником углерода, была выявлена перепредставленность генов дегидрогеназ, окисляющих формальдегиды, альдегиды, формиаты, амины и ацил-КоА, а также генов монооксигеназы и цитратлиазы, которые также участвуют в деградации ДС [90, 91]. Помимо ЧАС, бактерии рода *Pseudomonas* способны расщеплять фенол и формальдегид [96–101]. Так, был обнаружен штамм

Paeruginosa IES-Ps-1, способный за 56 ч трансформировать фенол в катехол с помощью фенолгидроксилазы, который затем расщеплялся катехол-1,2-диоксигеназой с образованием цис-муконовой кислоты [101]. Была изучена биодегградация формальдегида до муравьиной кислоты и метанола штаммом *Pputida*, продуцирующим фермент формальдегид дисмутаза [97]. Биотрансформация формальдегида с помощью формальдегид дегидрогеназ была показана для *Pputida* и *E.coli* [102, 103]. Микробная устойчивость к перекиси водорода обусловлена её расщеплением широким спектром каталаз [104]. Принимая во внимание роль биодегградации ДС в формировании бактериями устойчивости к ним, представляется необходимым проведение молекулярно-генетического мониторинга штаммов, обладающих соответствующими ферментами, и поиск их ингибиторов.

Образование биоплёнок

Устойчивость микроорганизмов к ДС часто связана с способностью бактерий образовывать биоплёнки, представляющие собой прикрепленные к поверхностям сообщества микроорганизмов, заключенные в синтезированный ими экзополимерный матрикс, состав которого различен у бактерий разных таксономических групп [105, 106]. Фенотипы бактериальных клеток в составе биоплёнки отличаются от фенотипов их планктонных форм, в том числе, повышенной устойчивостью к ДС и антибиотикам [5, 107, 108]. Воздействие ДС может усиливать образование бактериями биоплёнок [109–111]. Так, было показано, что штаммы бактерий *E.coli* и *Listeria monocytogenes*, устойчивые к АДБАХ, обладали повышенной способностью к образованию биоплёнок [110, 112]. С помощью сканирующей электронной микроскопии было показано, что воздействие на бактерии *Paeruginosa* и *E.coli* сублетальных концентраций АДБАХ в течение 5 дней привело к образованию биоплёнок большей толщины, содержащих большее количество полисахаридов и белков по сравнению с контролем [111]. Также воздействие АДБАХ стимулировало образование биоплёнок у *Staphylococcus epidermidis* CIP53124 [113].

Формирование биоплёнок индуцируется сигналами окружающей среды и контролируется на генетическом уровне. При этом изменяется экспрессия около 40% бактериальных генов, участвующих в процессах мембранного транспорта, секреции, синтеза компонентов клеточной оболочки (фосфолипидов, полисахаридов, липополисахаридов и др.), регуляции транскрипции и др. [114]. Так, у бактерий рода

Salmonella spp. образование биоплёнки контролируется регуляторными генами *csgD*, *csgA*, *adrA* и *bcsA*, которые напрямую или опосредованно контролируют синтез фимбрий и целлюлозы [115–119]. Было показано, что экспрессия генов *hrcA* и *dnaK* теплового шока класса I, контролирующих синтез и формирование третичной структуры белков у бактерий, а также гена сигма-фактора стрессового ответа SigB, усиливает образование биоплёнок штаммами *L.monocytogenes* и *Streptococcus mutans* и способствует устойчивости к ДС [120–122].

Ключевыми регуляторами формирования биоплёнки является система кворум-сенсинга (quorum sensing — QS) и сигнальные пути с участием бис-(3'-5')-циклического димерного гуанозинмонофосфата (с-di-GMP) [123]. QS обеспечивает межклеточные коммуникации у бактерий и может контролировать до 10% бактериальных генов, участвующих в регулировании поведения бактериальной популяции, включая образование биоплёнки, секрецию факторов вирулентности и формирование устойчивости к антибактериальным средствам [124]. Сигнальная молекула с-di-GMP участвует в регуляции синтеза экзополисахаридов, адгезинов, секреции внеклеточной ДНК, а также контролирует подвижность бактериальных клеток и их гибель [123, 125]. Гены, ответственные за метаболизм с-di-GMP, обнаружены у многих видов бактерий, но отсутствуют у высших эукариотов, что делает с-di-GMP перспективной мишенью для разработки антибиоплёночных препаратов [126].

Перекры́стная резистентность

Вопрос о том, может ли устойчивость к ДС играть роль в селекции антибиотикорезистентных штаммов, остаётся дискуссионным [127–130]. Сведения относительно наличия связи между устойчивостью к антибиотикам и ДС противоречивы, однако есть доказательства в пользу того, что имеет место совместный отбор штаммов с пониженной чувствительностью к ДС антибиотикорезистентными бактериями, и наоборот, что обусловлено, в том числе, реализацией сходных генетических механизмов формирования фенотипа резистентности [130–132]. Формирование перекры́стной устойчивости к антибиотикам было продемонстрировано в результате лабораторной селекции бактерий, устойчивых к АДБАХ [66, 133, 134], хлоргексидину [21, 121, 122] и другим ДС [3, 53, 81, 136] и подробно рассмотрены в обзоре Kampf [130]. В табл. 2 представлен ряд данных о перекры́стной резистентности к ДВ и антибиотикам и связанными с ней эффлюксными насосами у бактерий группы ESKAPE, которые, согласно

ВОЗ, являются клинически значимыми видами бактерий, обладающими множественной лекарственной устойчивостью [137].

Заключение

Серьёзность проблемы формирования микробной резистентности к дезинфектантам и перекрёстной устойчивости к антибиотикам в полной мере осознана международным научным сообществом, что нашло отражение в принятой ВОЗ в 2001 г. «Глобальной стратегии по сдерживанию антимикробной резистентности». В связи с этим крайне важно усиление мониторинга резистентности микроорганизмов и поиск путей её преодоления, что является частью национальной «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности

в Российской Федерации на период до 2030 года». Возникновение у бактерий приобретённой микробной резистентности к дезинфицирующим средствам невозможно прогнозировать. При этом уже имеющиеся данные указывают на то, что механизмы резистентности к ДС и антибиотикам не универсальны и специфичны как для разных видов бактерий, так и для разных штаммов внутри вида. Исходя из этого, основными стратегиями предотвращения распространения приобретённой микробной резистентности к ДС являются её мониторинг, в том числе на уровне выявления известных и обнаружения новых генетических детерминант устойчивости к ДС, а также поиск средств преодоления приобретённой резистентности исходя из всестороннего и глубокого изучения механизмов её формирования.

Литература/References

1. Chaplin C.E. Bacterial resistance to quaternary ammonium disinfectants. J Bacteriol. 1951; 63: 453–8. doi: 10.1128/jb.63.4.453-458.1952.
2. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev. 1999 Jan; 12 (1): 147–79. doi: 10.1128/CMR.12.1.147.
3. Gnanadhas D.P., Marathe S.A., Chakravorty D. Biocides-resistance, cross-resistance mechanisms and assessment. Expert Opin Investig Drugs. 2013 Feb; 22 (2): 191–206. doi: 10.1517/13543784.2013.748035.
4. Ortega Morente E., Fernández-Fuentes M.A., Grande Burgos M.J., Abriouel H., Pérez Pulido R., Gálvez A. Biocide tolerance in bacteria. Int J Food Microbiol. 2013 Mar 1; 162 (1): 13–25. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2012.12.028.
5. Bridier A., Briandet R., Thomas V., Dubois-Brissonnet F. Resistance of bacterial biofilms to disinfectants: a review. Biofouling. 2011 Oct; 27 (9): 1017–1032. doi: 10.1080/08927014.2011.626899.
6. Tezel U., Pavlostathis S.G. Quaternary ammonium disinfectants: microbial adaptation, degradation and ecology. Curr Opin Biotechnol. 2015 Jun; 33: 296–304. doi: 10.1016/j.copbio.2015.03.018.
7. Fox L.J., Kelly P.P., Humphreys G.J., Waigh T.A., Lu J.R., McBain A.J. Assessing the risk of resistance to cationic biocides incorporating realism-based and biophysical approaches. J Ind Microbiol Biotechnol. 2022 Jan 20; 49 (1): kuab074. doi: 10.1093/jimb/kuab074.
8. Schlacher K., Goodman M.F. Lessons from 50 years of SOS DNA-damage-induced mutagenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Jul; 8 (7): 587–594. doi: 10.1038/nrm2198.
9. Mc Carlie S., Boucher C.E., Bragg R.R. Molecular basis of bacterial disinfectant resistance. Drug Resist Updat. 2020 Jan; 48: 100672. doi: 10.1016/j.drup.2019.100672.
10. Goodman M.F. Error-prone repair DNA polymerases in prokaryotes and eukaryotes. Annu Rev Biochem. 2002; 71: 17–50. doi: 10.1146/annurev.biochem.71.083101.124707.
11. Costa S.S., Viveiros M., Amaral L., Couto I. Multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*: an update. Open Microbiol J. 2013; 7: 59–71. doi: 10.2174/1874285801307010059.
12. 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 Feb 22; 8: 44. doi: 10.1186/s13756-019-0489-3.
13. Du D., van Veen H.W., Murakami S., Pos K.M., Luisi B.F. Structure, mechanism and cooperation of bacterial multidrug transporters. Curr Opin Struct Biol. 2015 Aug; 33: 76–91. doi: 10.1016/j.sbi.2015.07.015.
14. Hernando-Amado S., Blanco P., Alcalde-Rico M., Corona F., Reales-Calderón J.A., Sánchez M.B., Martínez J.L. Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. Drug Resist Updat. 2016 Sep; 28: 13–27. doi: 10.1016/j.drup.2016.06.007.
15. Colclough A.L., Alav I., Whittle E.E., Pugh H.L., Darby E.M., Legood S.W., McNeil H.E., Blair J.M. RND efflux pumps in Gram-negative bacteria; regulation, structure and role in antibiotic resistance. Future Microbiol. 2020 Jan; 15: 143–157. doi: 10.2217/fmb-2019-0235.
16. Du D., Wang Z., James N.R., Voss J.E., Klimont E., Ohene-Agyei T., Venter H., Chiu W., Luisi B.F. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. Nature. 2014 May 22; 509 (7501): 512–515. doi: 10.1038/nature13205.
17. Zgurskaya H.I., Krishnamoorthy G., Ntrel A., Lu S. Mechanism and function of the outer membrane channel TolC in multidrug resistance and physiology of *Enterobacteria*. Front Microbiol. 2011 Sep 16; 2: 189. doi: 10.3389/fmicb.2011.00189.
18. Müller R.T., Pos K.M. The assembly and disassembly of the AcrAB-TolC three-component multidrug efflux pump. Biol Chem. 2015 Sep; 396 (9–10): 1083–1089. doi: 10.1515/hsz-2015-0150.
19. Weston N., Sharma P., Ricci V., Piddock L.J.V. Regulation of the AcrAB-TolC efflux pump in Enterobacteriaceae. Res Microbiol. 2018 Sep-Oct; 169 (7–8): 425–431. doi: 10.1016/j.resmic.2017.10.005.
20. Pos K.M. Drug transport mechanism of the AcrB efflux pump. Biochim Biophys Acta. 2009 May; 1794 (5): 782–93. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.12.015.
21. Ma D., Alberti M., Lynch C., Nikaido H., Hearst J.E. The local repressor AcrR plays a modulating role in the regulation of acrAB genes of *Escherichia coli* by global stress signals. Mol Microbiol. 1996 Jan; 19 (1): 101–112. doi: 10.1046/j.1365-2958.1996.357881.x.
22. Su C.C., Rutherford D.J., Yu E.W. Characterization of the multidrug efflux regulator AcrR from *Escherichia coli*. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Sep 14; 361 (1): 85–90. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.06.175.
23. Okusu H., Ma D., Nikaido H. AcrAB efflux pump plays a major role in the antibiotic resistance phenotype of *Escherichia coli* multiple-antibiotic-resistance (Mar) mutants. J Bacteriol. 1996 Jan; 178 (1): 306–308. doi: 10.1128/jb.178.1.306-308.1996.
24. Buffet-Bataillon S., Le Jeune A., Le Gall-David S., Bonnaure-Mallet M., Jolivet-Gougeon A. Molecular mechanisms of higher MICs of antibiotics and quaternary ammonium compounds for *Escherichia coli* isolated from bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2012 Dec; 67 (12): 2837–2842. doi: 10.1093/jac/dks321.
25. Griffith K.L., Shah I.M., Wolf R.E. Jr. Proteolytic degradation of *Escherichia coli* transcription activators SoxS and MarA as the mechanism for reversing the induction of the superoxide (SoxRS) and multiple antibiotic resistance (Mar) regulons. Mol Microbiol. 2004 Mar; 51 (6): 1801–1816. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03952.x.
26. Ricci V., Attah V., Overton T., Grainger D.C., Piddock L.J.V. CsrA maximizes expression of the AcrAB multidrug resistance transporter. Nucleic Acids Res. 2017 Dec 15; 45 (22): 12798–12807. doi: 10.1093/nar/gkx929.
27. Baucheron S., Coste F., Canepa S., Maurel M.C., Giraud E., Culard E., Castaing B., Roussel A., Cloeckaert A. Binding of the RamR repressor to wild-type and mutated promoters of the RamA gene involved in efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Feb; 56 (2): 942–8. doi: 10.1128/AAC.05444-11.
28. Olliver A., Valle M., Chaslus-Dancla E., Cloeckaert A. Role of an acrR mutation in multidrug resistance of *in vitro*-selected fluoroquinolone-resistant mutants of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. FEMS Microbiol Lett. 2004 Sep 1; 238 (1): 267–272. doi: 10.1016/j.jfemsle.2004.07.046.
29. Webber M.A., Talukder A., Piddock L.J. Contribution of mutation at amino acid 45 of AcrR to acrB expression and ciprofloxacin resistance in clinical and veterinary *Escherichia coli* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Oct; 49 (10): 4390–4392. doi: 10.1128/AAC.49.10.4390-4392.2005.

30. Nicoloff H., Perreten V., McMurry L.M., Levy S.B. Role for tandem duplication and lon protease in AcrAB-TolC-dependent multiple antibiotic resistance (Mar) in an *Escherichia coli* mutant without mutations in marRAB or acrRAB. *J Bacteriol.* 2006 Jun; 188 (12): 4413–4423. doi: 10.1128/JB.01502-05. PMID: 16740948; PMCID: PMC1482967.
31. Wand M.E., Darby E.M., Blair J.M.A., Sutton J.M. Contribution of the efflux pump AcrAB-TolC to the tolerance of chlorhexidine and other biocides in *Klebsiella* spp. *J Med Microbiol.* 2022 Mar; 71 (3): 001496. doi: 10.1099/jmm.0.001496.
32. Marshall R.L., Bavro V.N. Mutations in the TolC periplasmic domain affect substrate specificity of the AcrAB-TolC pump. *Front Mol Biosci.* 2020 Jul 21; 7: 166. doi: 10.3389/fmolb.2020.00166.
33. Drew D., North R.A., Nagarathinam K., Tanabe M. Structures and general transport mechanisms by the major facilitator superfamily (MFS). *Chem Rev.* 2021 May 12; 121 (9): 5289–5335. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00983.
34. Kaatz G.W., Seo S.M. Inducible NorA-mediated multidrug resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Dec; 39 (12): 2650–2655. doi: 10.1128/AAC.39.12.2650.
35. LaBreck P.T., Bochi-Layec A.C., Stanbro J., Dabbah-Krancher G., Simons M.P., Merrell D.S. Systematic Analysis of efflux pump-mediated antiseptic resistance in *Staphylococcus aureus* suggests a need for greater antiseptic stewardship. *mSphere.* 2020 Jan 15; 5 (1): e00959-19. doi: 10.1128/mSphere.00959-19.
36. Huet A.A., Raygada J.L., Mendiratta K., Seo S.M., Kaatz G.W. Multidrug efflux pump overexpression in *Staphylococcus aureus* after single and multiple *in vitro* exposures to biocides and dyes. *Microbiology (Reading).* 2008 Oct; 154 (Pt 10): 3144–3153. doi: 10.1099/mic.0.2008/021188-0.
37. Kaatz G.W., Seo S.M., Foster T.J. Introduction of a norA promoter region mutation into the chromosome of a fluoroquinolone-susceptible strain of *Staphylococcus aureus* using plasmid integration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Sep; 43 (9): 2222–2224. doi: 10.1128/AAC.43.9.2222.
38. DeMarco C.E., Cushing L.A., Frempong-Manso E., Seo S.M., Jaravaza T.A., Kaatz G.W. Efflux-related resistance to norfloxacin, dyes, and biocides in bloodstream isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Sep; 51 (9): 3235–3239. doi: 10.1128/AAC.00430-07.
39. Popowska M., Krawczyk-Balska A. Broad-host-range IncP-1 plasmids and their resistance potential. *Front Microbiol.* 2013 Mar 7; 4: 44. doi: 10.3389/fmicb.2013.00044.
40. Furi L., Haigh R., Al Jabri Z.J., Morrissey I., Ou H.Y., León-Sampedro R., Martínez J.L., Coque T.M., Oggioni M.R. Dissemination of novel antimicrobial resistance mechanisms through the Insertion sequence mediated spread of metabolic genes. *Front Microbiol.* 2016 Jun 28; 7: 1008. doi: 10.3389/fmicb.2016.01008.
41. Malachowa N., DeLeo F.R. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell Mol Life Sci.* 2010 Sep; 67 (18): 3057–3071. doi: 10.1007/s00018-010-0389-4.
42. Baines S.L., Jensen S.O., Firth N., Gonçalves da Silva A., Seemann T., Carter G.P., Williamson D.A., Howden B.P., Stinear T.P. Remodeling of pSK1 family plasmids and enhanced chlorhexidine tolerance in a dominant hospital lineage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25; 63 (5): e02356-18. doi: 10.1128/AAC.02356-18.
43. Alam M.M., Kobayashi N., Uehara N., Watanabe N. Analysis on distribution and genomic diversity of high-level antiseptic resistance genes qacA and qacB in human clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist.* 2003 Summer; 9 (2): 109–121. doi: 10.1089/107662903765826697.
44. Hansen L.H., Johannesen E., Burmølle M., Sørensen A.H., Sørensen S.J. Plasmid-encoded multidrug efflux pump conferring resistance to olaquinox in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Sep; 48 (9): 3332–3337. doi: 10.1128/AAC.48.9.3332-3337.2004.
45. Yamada Y., Shiota S., Mizushima T., Kuroda T., Tsuchiya T. Functional gene cloning and characterization of MdeA, a multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*. *Biol Pharm Bull.* 2006 Apr; 29 (4): 801–804. doi: 10.1248/bpb.29.801.
46. Sulavik M.C., Houseweart C., Cramer C., Jiwani N., Murgolo N., Greene J., DiDomenico B., Shaw K.J., Miller G.H., Hare R., Shimer G. Antibiotic susceptibility profiles of *Escherichia coli* strains lacking multidrug efflux pump genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Apr; 45 (4): 1126–1136. doi: 10.1128/AAC.45.4.1126-1136.2001.
47. Srinivasan V.B., Rajamohan G. KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep; 57 (9): 4449–4462. doi: 10.1128/AAC.02284-12.
48. Magnet S., Courvalin P., Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec; 45 (12): 3375–3380. doi: 10.1128/AAC.45.12.3375-3380.2001.
49. Rajamohan G., Srinivasan V.B., Gebreyes W.A. Novel role of *Acinetobacter baumannii* RND efflux transporters in mediating decreased susceptibility to biocides. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Feb; 65 (2): 228–232. doi: 10.1093/jac/dkp427.
50. Damier-Piolle L., Magnet S., Brémont S., Lambert T., Courvalin P. AdelJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Feb; 52 (2): 557–62. doi: 10.1128/AAC.00732-07.
51. Srinivasan V.B., Rajamohan G., Pancholi P., Marcon M., Gebreyes W.A. Molecular cloning and functional characterization of two novel membrane fusion proteins in conferring antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Mar; 66 (3): 499–504. doi: 10.1093/jac/dkq469.
52. Srinivasan V.B., Rajamohan G., Gebreyes W.A. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Dec; 53 (12): 5312–5316. doi: 10.1128/AAC.00748-09.
53. Soumet C., Fourreau E., Legrandois P., Maris P. Resistance to phenicol compounds following adaptation to quaternary ammonium compounds in *Escherichia coli*. *Vet Microbiol.* 2012 Jul 6; 158 (1–2): 147–52. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.01.030.
54. Nishino K., Yamaguchi A. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2001 Oct; 183 (20): 5803–5812. doi: 10.1128/JB.183.20.5803-5812.2001.
55. Nishino K., Yamaguchi A. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2001 Oct; 183 (20): 5803–12. doi: 10.1128/JB.183.20.5803-5812.2001.
56. Masuda N., Church G.M. *Escherichia coli* gene expression responsive to levels of the response regulator EvgA. *J Bacteriol.* 2002 Nov; 184 (22): 6225–6234. doi: 10.1128/JB.184.22.6225-6234.2002.
57. Amsalu A., Sapula S.A., De Barros Lopes M., Hart B.J., Nguyen A.H., Drigo B., Turnidge J., Leong L.E., Venter H. Efflux pump-driven antibiotic and biocide cross-resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from different ecological niches: a case study in the development of multidrug resistance in environmental hotspots. *Microorganisms.* 2020 Oct 24; 8 (11): 1647. doi: 10.3390/microorganisms8111647.
58. He G.X., Kuroda T., Mima T., Morita Y., Mizushima T., Tsuchiya T. An H(+) coupled multidrug efflux pump, PmpM, a member of the MATE family of transporters, from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2004 Jan; 186 (1): 262–265. doi: 10.1128/JB.186.1.262-265.2004.
59. Wong M.H., Chan E.W., Chen S. Evolution and dissemination of OqxAB-like efflux pumps, an emerging quinolone resistance determinant among members of Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (6): 3290–3297. doi: 10.1128/AAC.00310-15.
60. 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 Aug; 56 (8): 4450–4458. doi: 10.1128/AAC.00456-12.
61. Bialek-Davenet S., Lavigne J.P., Guyot K., Mayer N., Tournebise R., Brisse S., Leflon-Guibout V., Nicolas-Chanoine M.H. Differential contribution of AcrAB and OqxAB efflux pumps to multidrug resistance and virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jan; 70 (1): 81–88. doi: 10.1093/jac/dku340.
62. Pagès J.M., Masi M., Barbe J. Inhibitors of efflux pumps in Gram-negative bacteria. *Trends Mol Med.* 2005 Aug; 11 (8): 382–389. doi: 10.1016/j.molmed.2005.06.006.
63. Nakashima R., Sakurai K., Yamasaki S., Hayashi K., Nagata C., Hoshino K., Onodera Y., Nishino K., Yamaguchi A. Structural basis for the inhibition of bacterial multidrug exporters. *Nature.* 2013 Aug 1; 500 (7460): 102–106. doi: 10.1038/nature12300.
64. Shaheen A., Afridi W.A., Mahboob S., Sana M., Zeeshan N., Ismat F., Mirza O., Iqbal M., Rahman M. Reserpine is the new addition into the repertoire of AcrB efflux pump inhibitors. *Mol Biol (Mosk).* 2019 Jul–Aug; 53 (4): 674–684. (in Russian). doi: 10.1134/S0026898419040128.
65. Achouak W., Heulin T., Pagès J.M. Multiple facets of bacterial porins. *FEMS Microbiol Lett.* 2001 May 15; 199 (1): 1–7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10642.x.
66. Bore E., Hébraud M., Chafsey I., Chambon C., Skjæret C., Moen B., Møretø T., Langsrud Ø., Rudi K., Langsrud S. Adapted tolerance to benzalkonium chloride in *Escherichia coli* K-12 studied by transcriptome and proteome analyses. *Microbiology (Reading).* 2007 Apr; 153 (Pt 4): 935–946. doi: 10.1099/mic.0.29288-0.
67. Frenzel E., Schmidt S., Niederweis M., Steinhauer K. Importance of porins for biocide efficacy against *Mycobacterium smegmatis*. *Appl Environ Microbiol.* 2011 May; 77 (9): 3068–3073. doi: 10.1128/AEM.02492-10.

68. Machado I, Coquet L, Jouenne T, Pereira M.O. Proteomic approach to *Pseudomonas aeruginosa* adaptive resistance to benzalkonium chloride. J Proteomics. 2013 Aug 26; 89: 273–9. doi: 10.1016/j.jprot.2013.04.030.
69. Kim M., Hatt J.K., Weigand M.R., Krishnan R., Pavlostathis S.G., Konstantinidis K.T. Genomic and transcriptomic insights into how bacteria withstand high concentrations of benzalkonium chloride biocides. Appl Environ Microbiol. 2018 May 31; 84 (12): e00197–18. doi: 10.1128/AEM.00197-18.
70. Cowan S.W., Schirmer T., Rummel G., Steiert M., Ghosh R., Paupit R.A., Jansonius J.N., Rosenbusch J.P. Crystal structures explain functional properties of two *E.coli* porins. Nature. 1992 Aug 27; 358 (6389): 727–733. doi: 10.1038/358727a0.
71. Lou K.L., Saint N., Prilipov A., Rummel G., Benson S.A., Rosenbusch J.P., Schirmer T. Structural and functional characterization of OmpF porin mutants selected for larger pore size. I. Crystallographic analysis. J Biol Chem. 1996 Aug 23; 271 (34): 20669–20675.
72. Dutzler R., Rummel G., Alberti S., Hernández-Allés S., Phale P., Rosenbusch J., Benedí V., Schirmer T. Crystal structure and functional characterization of OmpK36, the osmoporin of *Klebsiella pneumoniae*. Structure. 1999 Apr 15; 7 (4): 425–434. doi: 10.1016/s0969-2126(99)80055-0.
73. Baslé A., Rummel G., Storici P., Rosenbusch J.P., Schirmer T. Crystal structure of osmoporin OmpC from *E. coli* at 2.0 Å. J Mol Biol. 2006 Oct 6; 362 (5): 933–942. doi: 10.1016/j.jmb.2006.08.002.
74. Dé E., Baslé A., Jaquinod M., Saint N., Malléa M., Molle G., Pagès J.M. A new mechanism of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae induced by a structural modification of the major porin. Mol Microbiol. 2001 Jul; 41 (1): 189–198. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02501.x.
75. Thiolas A., Borner C., Davin-Régli A., Pagès J.M., Bollet C. Resistance to imipenem, cefepime, and cefpirome associated with mutation in Omp36 osmoporin of *Enterobacter aerogenes*. Biochem Biophys Res Commun. 2004 May 7; 317 (3): 851–856. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.03.130.
76. García-Fernández A., Miriagou V., Papagiannitsis C.C., Giordano A., Venditti M., Mancini C., Carattoli A. An ertapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Oct; 54 (10): 4178–4184. doi: 10.1128/AAC.01301-09.
77. Saint N., Lou K.L., Widmer C., Luckey M., Schirmer T., Rosenbusch J.P. Structural and functional characterization of OmpF porin mutants selected for larger pore size. II. Functional characterization. J Biol Chem. 1996 Aug 23; 271 (34): 20676–20680.
78. Simonet V., Malléa M., Pagès J.M. Substitutions in the eyelet region disrupt cefepime diffusion through the *Escherichia coli* OmpF channel. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Feb; 44 (2): 311–315. doi: 10.1128/AAC.44.2.311-315.2000.
79. Phale P.S., Philippsen A., Widmer C., Phale V.P., Rosenbusch J.P., Schirmer T. Role of charged residues at the OmpF porin channel constriction probed by mutagenesis and simulation. Biochemistry. 2001 May 29; 40 (21): 6319–6325. doi: 10.1021/bi010046k.
80. Bredin J., Saint N., Malléa M., Dé E., Molle G., Pagès J.M., Simonet V. Alteration of pore properties of *Escherichia coli* OmpF induced by mutation of key residues in anti-loop 3 region. Biochem J. 2002 May 1; 363 (Pt 3): 521–528. doi: 10.1042/0264-6021.3630521.
81. Merchel Piovesan Pereira B., Wang X., Tagkopoulos I. Biocide-Induced Emergence of Antibiotic Resistance in *Escherichia coli*. Front Microbiol. 2021 Feb 26; 12: 640923. doi: 10.3389/fmicb.2021.640923.
82. Holden E.R., Webber M.A. MarA, RamA, and SoxS as mediators of the stress response: survival at a cost. Front Microbiol. 2020 May 5; 11: 828. doi: 10.3389/fmicb.2020.00828.
83. Chubiz L.M., Rao C.V. Role of the mar-sox-rob regulon in regulating outer membrane porin expression. J Bacteriol. 2011 May; 193 (9): 2252–60. doi: 10.1128/JB.01382-10.
84. Merchel Piovesan Pereira B., Tagkopoulos I. Benzalkonium chlorides: uses, regulatory status, and microbial resistance. Appl Environ Microbiol. 2019 Jun 17; 85 (13): e00377–19. doi: 10.1128/AEM.00377-19.
85. Sakagami Y., Yokoyama H., Nishimura H., Ose Y., Tashima T. Mechanism of resistance to benzalkonium chloride by *Pseudomonas aeruginosa*. Appl Environ Microbiol. 1989 Aug; 55 (8): 2036–40. doi: 10.1128/aem.55.8.2036-2040.1989.
86. Méchin L., Dubois-Brissonnet F., Heyd B., Leveau J.Y. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442 to didecyldimethylammonium bromide induces changes in membrane fatty acid composition and in resistance of cells. J Appl Microbiol. 1999 May; 86 (5): 859–866. doi: 10.1046/j.1365-2672.1999.00770.x.
87. Guerin-Mechin L., Dubois-Brissonnet F., Heyd B., Leveau J.Y. Quaternary ammonium compound stresses induce specific variations in fatty acid composition of *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Food Microbiol. 2000 Apr 10; 55 (1–3): 157–9. doi: 10.1016/s0168-1605(00)00189-6.
88. Tattawasart U., Hann A.C., Maillard J.Y., Furr J.R., Russell A.D. Cytological changes in chlorhexidine-resistant isolates of *Pseudomonas stutzeri*. J Antimicrob Chemother. 2000 Feb; 45 (2): 145–152. doi: 10.1093/jac/45.2.145.
89. Ishikawa S., Matsumura Y., Yoshizako F., Tsuchido T. Characterization of a cationic surfactant-resistant mutant isolated spontaneously from *Escherichia coli*. J Appl Microbiol. 2002; 92 (2): 261–268. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01526.x.
90. Oh S., Tandukar M., Pavlostathis S.G., Chain P.S., Konstantinidis K.T. Microbial community adaptation to quaternary ammonium biocides as revealed by metagenomics. Environ Microbiol. 2013 Oct; 15 (10): 2850–2864. doi: 10.1111/1462-2920.12154.
91. Oh S., Kurt Z., Tsementzi D., Weigand M.R., Kim M., Hatt J.K., Tandukar M., Pavlostathis S.G., Spain J.C., Konstantinidis K.T. Microbial community degradation of widely used quaternary ammonium disinfectants. Appl Environ Microbiol. 2014 Oct; 80 (19): 5892–5900. doi: 10.1128/AEM.01255-14.
92. Liffourrena A.S., Lucchesi G.I. Identification, cloning and biochemical characterization of *Pseudomonas putida* A (ATCC 12633) monooxygenase enzyme necessary for the metabolism of tetradecyltrimethylammonium bromide. Appl Biochem Biotechnol. 2014 May; 173 (2): 552–561. doi: 10.1007/s12010-014-0862-x.
93. Patrauchan M.A., Oriol P.J. Degradation of benzyldimethylalkylammonium chloride by *Aeromonas hydrophila* sp. K. J Appl Microbiol. 2003; 94 (2): 266–72. doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.01829.x.
94. Tezel U., Tandukar M., Martinez R.J., Sobecky P.A., Pavlostathis S.G. Aerobic biotransformation of n-tetradecylbenzyldimethylammonium chloride by an enriched *Pseudomonas* spp. community. Environ Sci Technol. 2012 Aug 21; 46 (16): 8714–8722. doi: 10.1021/es300518c.
95. Ertekin E., Konstantinidis K.T., Tezel U. A rieske-type oxygenase of *Pseudomonas* sp. BIOMIG1 converts benzalkonium chlorides to benzyldimethyl amine. Environ Sci Technol. 2017 Jan 3; 51 (1): 175–181. doi: 10.1021/acs.est.6b03705.
96. Hill G.A., Robinson C.W. Substrate inhibition kinetics: phenol degradation by *Pseudomonas putida*. Biotechnol Bioeng. 1975; 17: 599–615.
97. Adroer N., Casas C., de Mas C., Solà C. Mechanism of formaldehyde biodegradation by *Pseudomonas putida*. Appl Microbiol Biotechnol. 1990 May; 33 (2): 217–20. doi: 10.1007/BF00176528.
98. Ahmed A.M., Nakhla F.G., Farooq S. Phenol degradation by *Pseudomonas aeruginosa*. J Environ Sci Health A: Environ Sci Eng Toxicol. 1994; 30: 99–107.
99. Kumar A., Kumar S., Kumar S. Biodegradation kinetics of phenol and catechol using *Pseudomonas putida* MTCC 1194. Biochem Eng J. 2005; 22: 151–159. doi: 10.1016/j.bej.2004.09.006.
100. Agarry S.E., Solomon B.O. Kinetics of batch microbial degradation of phenols by indigenous *Pseudomonas fluorescence*. Int J Environ Sci Technol. 2008; 5: 223–232.
101. Hasan S.A., Jabeen S. Degradation kinetics and pathway of phenol by *Pseudomonas* and *Bacillus* species. Biotechnol Biotechnol Equip. 2015 Jan 2; 29 (1): 45–53. doi: 10.1080/13102818.2014.991638.
102. Kümmerle N., Feucht H.H., Kaulfers P.M. Plasmid-mediated formaldehyde resistance in *Escherichia coli*: characterization of resistance gene. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Oct; 40 (10): 2276–2279. doi: 10.1128/AAC.40.10.2276.
103. Roca A., Rodríguez-Herva J.J., Duque E., Ramos J.L. Physiological responses of *Pseudomonas putida* to formaldehyde during detoxification. Microb Biotechnol. 2008 Mar; 1 (2): 158–69. doi: 10.1111/j.1751-7915.2007.00014.x.
104. Mishra S., Imlay J. Why do bacteria use so many enzymes to scavenge hydrogen peroxide? Arch Biochem Biophys. 2012 Sep 15; 525 (2): 145–160. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.014.
105. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms. Annu Rev Microbiol. 1995; 49: 711–745. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431.
106. Branda S.S., Vik S., Friedman L., Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. Trends Microbiol. 2005 Jan; 13 (1): 20–26. doi: 10.1016/j.tim.2004.11.006.
107. Smith K., Hunter I.S. Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. J Med Microbiol. 2008 Aug; 57 (Pt 8): 966–973. doi: 10.1099/jmm.0.47668-0.
108. Wong H.S., Townsend K.M., Fenwick S.G., Trengove R.D., O'Handley R.M. Comparative susceptibility of planktonic and 3-day-old *Salmonella* Typhimurium biofilms to disinfectants. J Appl Microbiol. 2010 Jun; 108 (6): 2222–8. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.04630.x.
109. Houari A., Di Martino P. Effect of chlorhexidine and benzalkonium chloride on bacterial biofilm formation. Lett Appl Microbiol. 2007 Dec; 45 (6): 652–656. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02249.x.
110. Pagedar A., Singh J., Batish V.K. Adaptation to benzalkonium chloride and ciprofloxacin affects biofilm formation potential, efflux pump and haemolysin activity of *Escherichia coli* of dairy origin. J Dairy Res. 2012 Nov; 79 (4): 383–9. doi: 10.1017/S0022029912000295.

111. Machado I., Lopes S.P., Sousa A.M., Pereira M.O. Adaptive response of single and binary *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilms to benzalkonium chloride. J Basic Microbiol. 2012 Feb; 52 (1): 43–52. doi: 10.1002/jobm.201100137.
112. Nakamura H., Takakura K., Sone Y., Itano Y., Nishikawa Y. Biofilm formation and resistance to benzalkonium chloride in *Listeria monocytogenes* isolated from a fish processing plant. J Food Prot. 2013 Jul; 76 (7): 1179–1186. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-12-225.
113. Houari A., Di Martino P. Effect of chlorhexidine and benzalkonium chloride on bacterial biofilm formation. Lett Appl Microbiol. 2007; 45: 652–656. doi: 10.1111/j.1472-765x.2007.02249.x.
114. Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. Annu Rev Microbiol. 2002; 56: 187–209. doi: 10.1146/annurev.micro.56.012302.160705.
115. Zakikhany K., Harrington C.R., Nimtz M., Hinton J.C., Römling U. Unphosphorylated CsgD controls biofilm formation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Mol Microbiol. 2010 Aug; 77 (3): 771–786. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07247.x.
116. Omadjela O., Narahari A., Strumillo J., Mélida H., Mazur O., Bulone V., Zimmer J. BcsA and BcsB form the catalytically active core of bacterial cellulose synthase sufficient for in vitro cellulose synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 29; 110 (44): 17856–17861. doi: 10.1073/pnas.1314063110.
117. Simm R., Ahmad I., Rhen M., Le Guyon S., Römling U. Regulation of biofilm formation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Future Microbiol. 2014; 9 (11): 1261–1282. doi: 10.2217/fmb.14.88.
118. Liu Z., Niu H., Wu S., Huang R. CsgD regulatory network in a bacterial trait-altering biofilm formation. Emerg Microbes Infect. 2014; 3: 1–5. doi: 10.1038/emi.2014.1.
119. Chen S., Feng Z., Sun H., Zhang R., Qin T., Peng D. Biofilm-formation-related genes csgD and bcsA promote the vertical transmission of *Salmonella enteritidis* in chicken. Front Vet Sci. 2021 Jan 14; 7: 625049. doi: 10.3389/fvets.2020.625049.
120. Lemos J.A., Luzardo Y., Burne R.A. Physiologic effects of forced down-regulation of dnaK and groEL expression in *Streptococcus mutans*. J Bacteriol. 2007 Mar; 189 (5): 1582–1588. doi: 10.1128/JB.01655-06.
121. van der Veen S., Abee T. HrcA and DnaK are important for static and continuous-flow biofilm formation and disinfectant resistance in *Listeria monocytogenes*. Microbiology (Reading). 2010 Dec; 156 (Pt 12): 3782–3790. doi: 10.1099/mic.0.043000-0.
122. van der Veen S., Abee T. Importance of SigB for *Listeria monocytogenes* static and continuous-flow biofilm formation and disinfectant resistance. Appl Environ Microbiol. 2010 Dec; 76 (23): 7854–7860. doi: 10.1128/AEM.01519-10.
123. Wolska K.I., Grudniak A.M., Rudnicka Z., Markowska K. Genetic control of bacterial biofilms. J Appl Genet. 2016 May; 57 (2): 225–238. doi: 10.1007/s13353-015-0309-2.
124. Wagner V.E., Bushnell D., Passador L., Brooks A.I., Iglewski B.H. Microarray analysis of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing regulons: effects of growth phase and environment. J Bacteriol. 2003 Apr; 185 (7): 2080–95. doi: 10.1128/JB.185.7.2080-2095.2003.
125. Cotter P.A., Stibitz S. c-di-GMP-mediated regulation of virulence and biofilm formation. Curr Opin Microbiol. 2007 Feb; 10 (1): 17–23. doi: 10.1016/j.mib.2006.12.006.
126. Kim B., Park J.S., Choi H.Y., Yoon S.S., Kim W.G. Terrein is an inhibitor of quorum sensing and c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa*: a connection between quorum sensing and c-di-GMP. Sci Rep. 2018 Jun 5; 8 (1): 8617. doi: 10.1038/s41598-018-26974-5.
127. Russell A.D. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. J Appl Microbiol. 2002; 92 Suppl: 121S–35S.
128. Maillard J.Y. Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern? J Hosp Infect. 2007 Jun; 65 Suppl 2: 60–72. doi: 10.1016/S0195-6701(07)60018-8.
129. Meyer B., Cookson B. Does microbial resistance or adaptation to biocides create a hazard in infection prevention and control? J Hosp Infect. 2010 Nov; 76 (3): 200–205. doi: 10.1016/j.jhin.2010.05.020.
130. Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. Antibiotics (Basel). 2018 Dec 14; 7 (4): 110. doi: 10.3390/antibiotics7040110.
131. Walsh S.E., Maillard J.Y., Russell A.D., Catrenich C.E., Charbonneau D.L., Bartolo R.G. Development of bacterial resistance to several biocides and effects on antibiotic susceptibility. J Hosp Infect. 2003 Oct; 55 (2): 98–107. doi: 10.1016/S0195-6701(03)00240-8.
132. Narui K., Takano M., Noguchi N., Sasatsu M. Susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to seven biocides. Biol Pharm Bull. 2007 Mar; 30 (3): 585–587. doi: 10.1248/bpb.30.585.
133. Braoudaki M., Hilton A.C. Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. J Clin Microbiol. 2004 Jan; 42 (1): 73–78. doi: 10.1128/JCM.42.1.73-78.2004.
134. Abdelaziz A., Sonbol F., Elbanna T., El-Ekhnawy E. Exposure to sublethal concentrations of benzalkonium chloride induces antimicrobial resistance and cellular changes in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Microb Drug Resist. 2019 Jun; 25 (5): 631–638. doi: 10.1089/mdr.2018.0235.
135. Verspecht T., Rodriguez Herrero E., Khodaparast L., Khodaparast L., Boon N., Bernaerts K., Quirynen M., Teughels W. Development of antiseptic adaptation and cross-adaptation in selected oral pathogens in vitro. Sci Rep. 2019 Jun 6; 9 (1): 8326. doi: 10.1038/s41598-019-44822-y.
136. Wand M.E., Bock L.J., Bonney L.C., Sutton J.M. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to Chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Dec 27; 61 (1): e01162–16. doi: 10.1128/AAC.01162-16.
137. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., Harris P.N.A., Schembri M.A., Beatson S.A., Paterson D.L., Walker M.J. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020 May 13; 33 (3): e00181–19. doi: 10.1128/CMR.00181-19.

Информация об авторах

Ковальчук Светлана Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник Лаборатории преодоления микробной резистентности ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Федорова Людмила Самуиловна — д. м. н., заведующая Лабораторией преодоления микробной резистентности ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Ильина Елена Николаевна — д. б. н., член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Роспотребнадзора, Москва, Россия

About the authors

Svetlana N. Kovalchuk — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Laboratory of overcoming microbial resistance of the Scientific Research Institute for Systems Biology and Medicine of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

Lyudmila S. Fedorova — D. Sc. in Medicine, Head of the Laboratory of overcoming microbial resistance of Scientific Research Institute for Systems Biology and Medicine of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia

Elena N. Ilina — D. Sc. in Medicine, Corresponding member of RAS, Principal Researcher of the Scientific Research Institute for Systems Biology and Medicine of Rosпотребнадзор, Moscow, Russia