

# Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий

\*Б. Г. АНДРЮКОВ<sup>1,2</sup>, Н. Н. БЕСЕДНОВА<sup>1</sup>, Т. С. ЗАПОРОЖЕЦ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФБНУ «ДФ ГНИИИ военной медицины» МО РФ, Владивосток, Российская Федерация

## Mobile Genetic Elements of Prokaryotes and Their Role in the Formation of Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria

\*BORIS G. ANDRYUKOV<sup>1,2</sup>, NATALYA N. BESEDNOVA<sup>1</sup>, TATYANA S. ZAPOROZHETS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup> Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russian Federation

### Резюме

Появление и распространение в последние десятилетия штаммов патогенных бактерий, резистентных к антибиотикам, является тревожной тенденцией и серьёзным вызовом для будущего человечества во всем мире. Ситуация усугубляется горизонтальным переносом и распространением среди микроорганизмов генов устойчивости к антибиотикам посредством мобильных генетических элементов (МГЭ) — чрезвычайно пёстрой группы прокариотического мобилома, способных внутри- или межклеточно перемещать молекулы ДНК. Мобильные генетические элементы играют центральную роль в фенотипической адаптации бактерий, обеспечении устойчивости к антибиотикам и физическим параметрам среды обитания, приобретении факторов патогенности и трансформации путей метаболизма. Однако при планировании стратегий по сдерживанию распространения устойчивости патогенов к антимикробным препаратам важное значение МГЭ часто упускается из виду. Целью этого обзора является краткая характеристика основных типов МГЭ (плазмид, транспозонов, бактериофагов, интегров, интронов), участвующих в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий с акцентом на представителей семейства *Enterobacteriaceae*. В заключительной части обзора рассматриваются перспективные современные стратегии борьбы с антимикробной устойчивостью, основанные на использовании антиплазмидных подходов и CRISPR/Cas технологий.

**Ключевые слова:** мобильные генетические элементы (МГЭ); бактерии; резистентность к антибиотикам; горизонтальный генетический перенос (ГПП); плазмиды; транспозоны; интегроны; бактериофаги

**Для цитирования:** Андриуков Б. Г., Беседнова Н. Н., Запорожец Т. С. Мобильные генетические элементы прокариот и их роль в формировании резистентности к антибиотикам у патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 62–74. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74.

### Abstract

The emergence and spread of antibiotic-resistant pathogenic bacterial strains in recent decades is an alarming trend and a serious challenge for the future of mankind around the world. The horizontal transfer and spread of antibiotic resistance genes among microorganisms through mobile genetic elements (MGEs), an extremely diverse group of prokaryotic mobilomas capable of moving DNA molecules intra- or intercellularly, aggravate the situation. MGEs play a central role in the phenotypic adaptation of bacteria, providing resistance to antibiotics and physical parameters of the environment, acquiring pathogenicity factors, and transforming metabolic pathways. However, the importance of MGEs is often overlooked when planning the strategies to contain the spread of antimicrobial resistance in pathogens. The aim of this review is to briefly characterize the main types of MGEs (plasmids, transposons, bacteriophages, integrons, and introns) involved in the formation of antibiotic resistance in pathogenic bacteria, with an emphasis on the members of the *Enterobacteriaceae* family. In the final part of the review, promising modern strategies for combating antimicrobial resistance based on the use of antiplasmid approaches and CRISPR/Cas technologies are considered.

**Keywords:** mobile genetic elements (MGEs); bacteria; antibiotic resistance; horizontal genetic transfer (HGT); plasmids; transposons; integrons; bacteriophages

**For citation:** Andryukov B. G., Besednova N. N., Zaporozhets T. S. Mobile genetic elements of prokaryotes and their role in the formation of antibiotic resistance in pathogenic bacteria. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2022; 67: 1–2: 62–74. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-62-74.

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: ул. Сельская, д. 1, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова, г. Владивосток, 690087. E-mail: andrukov\_bg@mail.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 1 Selskaya st., Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, 690087 Russian Federation. E-mail: andrukov\_bg@mail.ru

«Находя новые и разнообразные способы борьбы с патогенными бактериями, мы разрабатываем более разумные и эффективные способы решения проблемы их устойчивости к антибиотикам».

**Pranita Tamma, MD,  
prof. Johns Hopkins University**

## Введение

Ещё совсем недавно усилия, направленные на создание новых антибиотиков, являлись приоритетом фармацевтических компаний, а история применения антибиотиков ассоциировалась исключительно с миллионами спасённых жизней. Однако в наши дни появление бактерий, устойчивых ко многим антибиотикам в результате их нерационального использования, является основной причиной тревоги в обществе и одной из ключевых проблем общественного здравоохранения в мире [1–3].

В 2018 г. ВОЗ опубликовала новые данные о значительно возросшем уровне резистентности бактериальных возбудителей ряда серьёзных инфекций к антимикробным препаратам как в странах с высоким, так и низким уровнем доходов [1, 2]. Среди наиболее распространённых патогенных бактерий с множественной устойчивостью ко всем ранее известным антибиотикам отмечены *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. и *Mycobacterium tuberculosis* — возбудители актуальных инфекций (в том числе, внутрибольничных) [2, 3]. Установлено, что распространённость устойчивости бактерий к наиболее широко используемым антибиотикам (цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды) в разных странах варьирует от 65 до 82% [2, 4, 5].

Признано, что возникновение инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), значительно повышает показатели заболеваемости и смертности, экономические расходы на лечение, а также ставит под угрозу судьбу человечества в надвигающуюся постантибиотическую эру [2, 6]. По оценке экспертов, только в США экономические последствия инфекций, ассоциированных с энтеробактериями, оцениваются примерно в \$85 млрд [3, 5].

Поэтому изучение механизмов формирования антибиотической резистентности патогенных бактерий, наряду с эпидемиологическим надзором за этим опасным феноменом, признаны актуальными и жизненно необходимыми для общественного здравоохранения [1, 3, 5, 6].

Для изучения механизмов формирования устойчивости в последние десятилетия было проведено множество исследований. Традиционно, проявление резистентности прокариот к анти-

биотикам связывалось с эволюцией микроорганизмов, хромосомными мутациями, наличием в популяциях патогенных бактерий дормантных клеточных форм [4, 5, 7]. Однако современные молекулярно-генетические исследования позволили установить, что резистентность прокариот к антибактериальным средствам в значительной степени связана с генами устойчивости, ассоциированными с внехромосомными мобильными генетическими элементами (МГЭ), полученными от других бактерий в окружающей среде путём горизонтального (латерального) генетического переноса (ГПП) [8–13].

Эти подвижные фрагменты ДНК способны изменять своё положение в клетке и экспрессировать в бактериальный геном генетический материал, включающий детерминанты резистентности, факторы патогенности и другую генетическую информацию, а в дальнейшем распространяться на всю бактериальную популяцию и другие таксоны прокариот [8, 10, 11, 13].

Таким образом, бактериальный геном является основой прокариотической клетки, в которую могут проникать различные МГЭ, содержащие структурные гены и гены, ответственные за перемещение. Вместе они составляют бактериальный пангеном, часть которого, содержащая детерминанты резистентности, описывается термином «резистом» [7].

Ввиду невозможности представить в рамках одного обзора значение мобильных элементов для эволюции геномов прокариот, авторы акцентировали внимание на рассмотрении роли наиболее изученных типов МГЭ в развитии резистентности к антибиотикам актуальных патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

## Семейство мобильных генетических элементов (МГЭ)

Согласно современным представлениям, многочисленному семейству МГЭ («прокариотическому мобилому») отводится ключевая роль в эволюции всех живых организмов, включая прокариот и архей. Эти подвижные генетические элементы являются важным звеном, опосредующим быструю фенотипическую адаптацию бактерий к изменяющимся условиям среды обитания и приводящему к их диверсификации [9, 11, 12]. Семейство прокариотического мобилома включает чрезвычайно пёстрый спектр элементов с различной склонностью к осёдланию и подвижности, которые широко распространены в различных таксонах бактерий [8, 9, 10, 13].

Особенности структурной организации МГЭ опосредованы внутри- и межклеточной подвижностью нуклеиновых кислот, а также их способностью к активному распространению

собственных генетических последовательностей. Действительно, способность наделять бактериальные клетки-реципиенты полезными свойствами — одна из наиболее важных характеристик большинства МГЭ [9, 13, 14]. Подтверждением этому является нарастающий кризис МЛУ патогенных бактерий, который в значительной степени обусловлен МГЭ. На сегодняшний день они признаются доминирующим механизмом фенотипической адаптации патогенных бактерий, развития наследственности и изменчивости, распространения факторов вирулентности и формирования антибиотикорезистентности (antibiotic resistance, ABR) бактериями различных таксонов [8, 10, 12, 14]. Большинство клинически значимых генетических детерминант резистентности расположены на МГЭ, а их перемещение и интеграция из одного репликона в другой не зависят от наличия гомологии рекомбинирующих структур [9, 11, 14].

О большом значении прокариотического мобилома для молекулярной биологии свидетельствует тот факт, что в 1983 г. американский цитогенетик Барбара Мак-Клинток (Barbara McClintock) была удостоена Нобелевской премии за открытие МГЭ. В середине XX века она бросила вызов существующей парадигме статичности генома, передаваемого из поколения в поколение, и впервые заявила об его изменчивости [10, 12]. Несмотря на то, что о МГЭ известно уже несколько десятилетий, только с появлением технологий секвенирования мы начали понимать их уникальный вклад в эволюцию бактерий и быстрое развитие мультирезистентности [9, 13, 14].

Широкое распространение в последние годы полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS) дало возможность не только проследить эволюцию геномов патогенных бактерий, но и выявить мобильные элементы в составе хромосомы путём сравнения с эталонной последовательностью генома [13, 15]. Исследователи стали выявлять и идентифицировать не только структурные перестройки генома прокариот, являющиеся следствием спонтанных мутаций под воздействием стрессорных факторов среды обитания, но и приобретённые вставки МГЭ от неродственных бактерий в процессе ГПГ [16–18]. Например, установлено, что до 20% генома *E.coli* возникло в результате латерального переноса [7].

Описанное в настоящее время разнообразие МГЭ показывает, что межклеточная транслокация генов, ассоциированная с потерей и приобретением функциональных генетических модулей являются важной частью процессов быстрой адаптации бактерий и развития их резистентности к антибиотикам [14, 18–20].

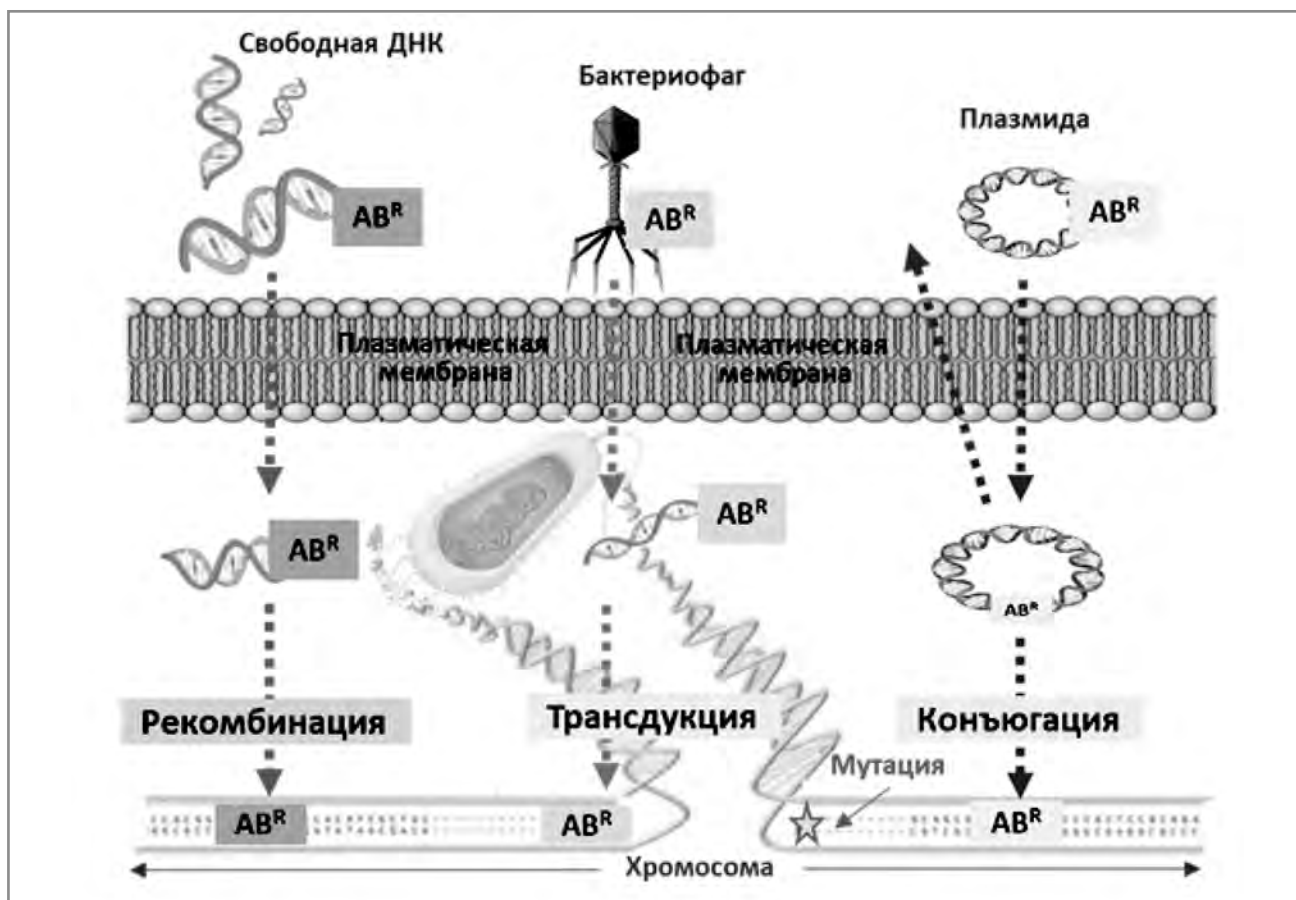
Все МГЭ, включая плазмиды, инсерционные последовательности (insertion sequences, IS), транспозоны (Tn), интегроны (In), фаги и другие представители этих генетических «путешественников» в процессе переноса способны вызвать значительные изменения в геноме. Например, через них бактерии могут получить несколько факторов вирулентности, именуемых островками патогенности, изменить пути метаболизма, а также приобрести гены ABR [11, 13, 21]. Современный уровень знаний о МГЭ однозначно свидетельствует, что они являются основными факторами глобального распространения устойчивости к антибиотикам, а бесконтрольное и широкое применение антибиотиков — ведущей движущей силой глобального кризиса антибиотикорезистентности [14, 21].

Межклеточные стратегии генетического обмена включают конъюгацию, опосредованную плазмидами, трансдукцию бактериофагов и трансформацию через поглощение бактериальными клетками внеклеточной ДНК (рис. 1).

Примеры взаимодействия подвижных элементов, внутриклеточной мобильности и межклеточного ГПГ детерминант устойчивости к антибиотикам схематически представлены на рис. 2. Левая клетка-донор содержит две плазмиды с генами устойчивости, ассоциированными с различными МГЭ. Последние включаются в процессы внутриклеточной мобильности в пределах одной клетки с помощью ферментов транспозазы и рекомбиназы, перемещаясь с хромосомы на плазмиды и обратно [9, 10]. В дальнейшем процесс внутриклеточного переноса генов устойчивости либо этим и ограничивается, либо с участием механизмов конъюгации, трансдукции или трансформации происходит межклеточный перенос генов ABR клетке-реципиенту других штаммов или видов бактерий (см. рис. 1, 2) [9, 11, 14].

Многие из перечисленных видов МГЭ широко распространены среди различных видов бактерий и характеризуются значительным разнообразием строения, свойств и механизмов участия в различных биологических процессах. МГЭ имеют модульную структуру, что позволяет им кодировать различные функции, однако затрудняет классификацию. После знакомства с ними приходит понимание: МГЭ могут быть как мощными, так и неуловимыми. В отличие от бактерий, которые его переносят, прокариотический мобилом трудно осмысленно визуализировать, поскольку в большинстве случаев его элементы представляют собой нити ДНК, вложенные в геномы [14, 16, 20].

Остановимся на строении и функциях некоторых представителей прокариотического мобилома более подробно.



**Рис. 1.** Межклеточные стратегии формирования резистентности бактерий к антибиотикам ( $AB^R$ ): в результате возникновения мутации в хромосоме; приобретения через МГЭ чужеродного генетического материала путём включения в свою хромосому свободных сегментов ДНК (рекомбинации); переноса генов после заражения бактериофагом (трансдукции); или через плазмиды во время конъюгации.

**Fig. 1.** Intercellular strategies for the formation of bacterial resistance to antibiotics ( $AB^R$ ): as a result of the chromosome mutation; acquisition of foreign genetic material through MGEs by incorporating free DNA segments into bacteria's own chromosome (recombination); gene transfer after bacteriophage infection (transduction); or via plasmids during conjugation.

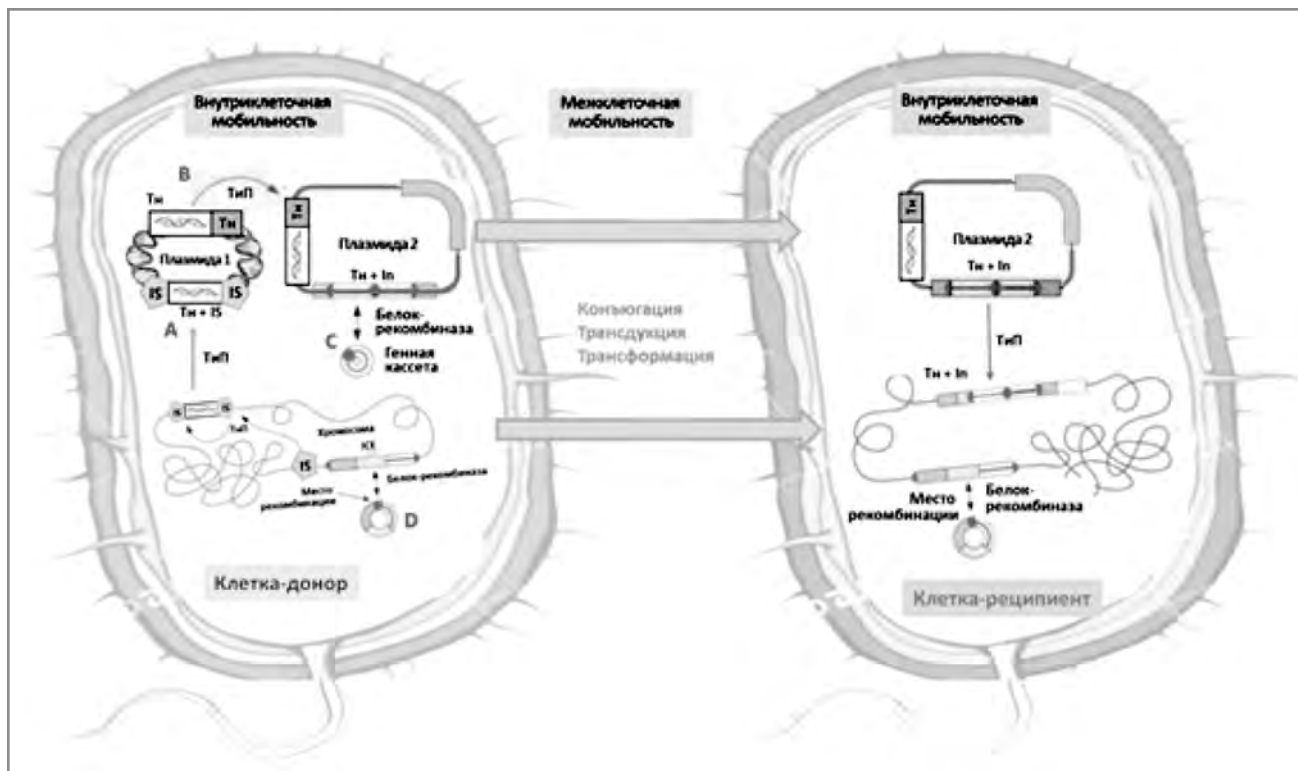
**Плазмиды** являются внехромосомными репликонами, наиболее широко представленными среди МГЭ прокариот. Они имеют ключевое значение в переносе  $ABR$ , преимущественно, у грамотрицательных бактерий, обеспечивая их устойчивость к большинству групп антибиотиков, включая бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, сульфаниламиды, макролиды, полимиксины и хинолоны [9, 10, 12, 13].

В недавних обзорах [18, 19, 21] были подробно рассмотрены основные свойства различных типов плазмид, лежащие в основе механизмов конъюгации. Эти элементы мобилома определяются как двухцепочечные кольцевые молекулы ДНК со сложными и разнообразными механизмами автономной репликации, имеющие широкий круг хозяев. Выделяют конъюгативные плазмиды, способные инициировать не только собственный перенос, но и перенос других плазмид, и мобилизуемые. Последние меньше по размеру и не спо-

собны к автономной межклеточной транслокации [9, 10]. Благодаря способности преодолевать не только межвидовые, но и междоменные барьеры, плазмиды вносят основной вклад в формирование  $ABR$  у бактерий и признаны движущей силой латерального переноса [19, 22–25].

Ключевой характеристикой плазмид является их принадлежность к группе несовместимости ( $Inc$ ), связанная с наличием механизма, препятствующего одновременному наличию в одной клетке плазмид с одинаковой стратегией репликации. Например, плазмиды, принадлежащие к группам несовместимости А и С (семейство  $IncA/C$ ), были одними из первых, ассоциированными с устойчивостью к антибиотикам у грамотрицательных бактерий, в том числе у *Enterobacteriaceae* [1, 26–30].

Встраиваясь в геном бактерий, плазмиды обеспечивают им конкурентное преимущество при освоении различных экосистем: наделяют



**Рис. 2.** Мобильные генетические элементы в процессах внутри- и межклеточных переносов генов устойчивости к антибиотикам у бактерий.

**Примечание:** TnP — фермент транспозаза; Tn — транспозон; In — интегрон; IS — инсерционные последовательности; А — ген устойчивости перемещается из хромосомы в плазмиду 1; В — транспозон (Tn), несущий ген устойчивости, перемещается в другую плазмиду; С — перемещение гена устойчивости из плазмиды 2 в генные кассеты и далее — либо обратно в хромосому (рекомбинация, D), либо конъюгируют в клетку-реципиент; Е — в клетке-реципиенте гены устойчивости в составе транспозонов или интегროнов могут перемещаться в хромосому.

**Fig. 2.** MGEs in the processes of intra- and intercellular transfer of antibiotic resistance genes in bacteria.

**Note.** TnP — transposase enzyme; Tn — transposon; In — integron; IS — insertion sequences; A — the resistance gene moves from the chromosome to plasmid 1; B — transposon (Tn), carrying the resistance gene, moves to another plasmid; C — transfer of the resistance gene from plasmid 2 to gene cassettes and then either back to the chromosome (recombination, D) or conjugate into the recipient cell; E — resistance genes as part of transposons or integrons can move into the chromosome in the recipient cell.

клетки-реципиенты устойчивостью к антибиотикам (R-плазмиды), тяжёлым металлам, ультрафиолету, кодируют факторы патогенности, пути метаболизма. Кроме того, плазмиды могут переносить гены, кодирующие насосы оттока, обеспечивающие устойчивость к хинолонам [10, 12, 19].

В бактериальной клетке плазмидные модули могут локализоваться в плазме или входить в состав хромосом (рис. 2), в самих плаزمидях посредством механизмов транспозиции и рекомбинации находят приют другие МГЭ: IS-элементы, Tn, In, бактериофаги, геномные острова [26, 31–33], представляющие собой большие конъюгативные плазмиды с широким кругом хозяев (табл. 1).

Связанная с межклеточной передачей генов ABR конъюгация опосредует процесс переноса плазмидной ДНК как вертикально (сегрегация в дочерние клетки), так и горизонтально (перенос в соседние клетки-реципиенты), играя


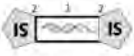





важную роль в эволюции бактерий, передаче им генотипических признаков, тем самым стимулируя адаптацию и диверсификацию генома прокариот [27, 29, 30].

В последние годы вызывает повышенный интерес раскрытие механизмов конъюгации. Например, серьёзной проблемой стали большие конъюгативные плазмиды семейства IncA/C — основные носители детерминант расширенного спектра ABR у грамотрицательных бактерий, кодирующие устойчивость к нескольким классам антибиотиков, включая бета-лактамы, тетрациклины, аминогликозиды и фторхинолоны [26, 28–30].

Методом генетического типирования с использованием в качестве зондов клонированных областей репликации (репликонов) удалось идентифицировать более 1000 плазмид, кодирующих устойчивость к клинически значимым антибиотикам, в выделенных по всему миру изо-

**Таблица 1. Примеры МГЭ прокариот, участвующих в формировании резистентности к антибиотикам, и их краткая характеристика**

**Table 1. Examples of prokaryote MGEs involved in the development of antibiotic resistance and their brief characteristics**

Название	Краткая характеристика	Графическое изображение
Плазмиды	Внехромосомные двуцепочечные молекулы ДНК, способные к длительному автономному существованию в клетках прокариот и некоторых эукариот. Являются общим хранилищем генов, кодирующих устойчивость к антибиотикам, и основными участниками ГПП	
Инсерционные (вставочные) последовательности (IS)	Линейные фрагменты двухцепочечной ДНК длиной от 200 до 2000 п.о. Содержат в своем составе только гены, необходимые для кодирования белков, участвующих в транспозиции (фермента транспозазы).	 1 — структурный ген 2 — IS
Транспозоны (Tn)	Последовательности ДНК, могут перемещаться и реплицироваться в разных частях генома клетки («прыгающие гены»). Контролируют у бактерий резистентность к антибиотикам, тяжёлым металлам. Транспозоны прокариот подразделяют на IS-элементы, Tn-элементы и Mu-подобные фаги	 1 — структурный ген 2 — транспозон
Бактериофаги (фаги) и вириды (вирофаги)	Субклеточные инфекционные агенты, которые могут воспроизводиться только внутри живых клеток («переключают» на собственное воспроизведение системы экспрессии наследственной информации клеток-хозяев)	
Интегроны (мобильные интегроны, MI)	Сегменты двухцепочечной ДНК, играющие важную роль в адаптации и эволюции бактерий. Расположены («заякорены») на МГЭ (транспозонах и плазидах), которые способствуют их распространению среди бактерий. Кодировать детерминанты устойчивости к антибиотикам посредством механизма сайт-специфической рекомбинации.	 1 — ген <i>intI</i> — интегразы 2 — <i>attI</i> — сайт рекомбинации 3 — промотор
Интроны	Также называются промежуточными последовательностями. Интрон-зависимое накопление мРНК влияет на экспрессию бактериального гена устойчивости	
Геномные острова	Сегменты ДНК, присутствующие в геноме одних штаммов бактерий и отсутствующие у других, даже близкородственных штаммов одного вида. Играют важную роль в эволюции и адаптации бактерий, кодируя факторы патогенности, резистентности к тяжёлым металлам и антибиотикам	

лятах бактерий семейства *Enterobacteriaceae* с МЛУ, [29, 34–44] (табл. 2).

**Бактериофаги** представляют собой вирусы, способные заражать и убивать бактерии, не оказывая негативного воздействия на клетки человека или животных. Недавние исследования показали, что ДНК-фаги играют важную роль в передаче генов лекарственной устойчивости путём ГПП [56–58]. Горизонтальный перенос генов устойчивости к антибиотикам происходит путём трансдукции вирулентных и умеренных бактериофагов. При инфицировании клеток прокариот умеренные фаги интегрируют свою ДНК в хромосому реципиента и могут оставаться в организме хозяина в состоянии

покоя до тех пор, пока какой-либо стресс не вызовет вырезание фага из хромосомы. Этот процесс опосредует последующее образование фаговых частиц и лизис бактериальной клетки [59–61] (рис. 1). В отличие от умеренных, вирулентные фаги не интегрируют свою ДНК в хромосому клетки прокариот, а вызывают немедленное образование фаговых частиц и лизис клетки-реципиента [58, 60].

По мнению ряда исследователей [59, 60], ГПП посредством фаг-опосредованной трансдукции, может быть ключевым фактором, способствующим глобальному распространению устойчивости к антибиотикам. Многочисленные исследования выявили наличие генов устойчивости к антибио-

**Таблица 2. МГЭ-ассоциированная резистентность к антибиотикам у патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae***

**Table 2. MGEs-associated antibiotic resistance in pathogenic bacteria of the *Enterobacteriaceae* family**

МГЭ	Гены AR	Ферменты/антибиотики	Энтеробактерии	Ссылки
Плазмиды IncF (50–200 т.п.н.); транспозоны Tn3-типа	<i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>OXA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> ;	β-лактамаза CTX-M-15	<i>E.coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>S.enterica</i> ser. Enteritidis, <i>K.pneumoniae</i>	[17, 22, 41]
Плазмиды рCTX-M-3 (семейство IncL/M)	<i>bla</i> <sub>CTX-M-3</sub> ; <i>armA</i>	β-лактамаза CTX-M-3	<i>E.coli</i> , <i>S.enterica</i> ser. Virchow	[23, 24]
Плазмиды IncHI2; интегроны кл. 1 IS CR1	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-3</sub>	β-лактамаза CTX-M-2; CTX-M-9	<i>Kluyvera ascorbate</i> , <i>K.georgiana</i> , <i>Serratia marcescens</i>	[25, 31]
Плазмиды IncA/C	<i>bla</i> <sub>VEB-1</sub>	β-лактамаза VEB-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	[27, 32, 33]
Плазмиды рKPN4 (семейство IncFII)	<i>bla</i> <sub>SHV-5</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> ; <i>repA</i>	β-лактамаза SHV-5; Репликаза	<i>K.pneumoniae</i>	[34, 35]
Плазмиды IncI1	<i>bla</i> <sub>TEM-52</sub>	β-лактамаза SHV-5	<i>S.enterica</i> ser. Agona, Derby, Infantis, Paratyphi B и Typhimurium	[36, 37]
Плазмиды IncL/M; интегроны	<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>CMY-13</sub>	Карбапенемаза-В	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	[38]
Плазмиды IncN; IncW	<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>SHV-5</sub>	Карбапенемаза-В	<i>Serratia liquefaciens</i> , <i>K.oxytoca</i>	[39]
Плазмида IncF рIP1206	<i>rmtB</i> ; <i>qepA</i> ; <i>qepA2</i>	Гидрофильные фторхинолоны	<i>E.coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	[37]
Интегрон <i>sul1</i> -типа	<i>qnrA1</i>	Фторхинолоны, аминогликозиды	<i>K.pneumoniae</i> и <i>E.cloacae</i>	[45, 46]
Интегрон I класса с 3'-и 5'-CS-элементами	<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub> ; <i>bla</i> <sub>TEM-1D</sub> ; <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> ; <i>tet</i> ; <i>dfrA</i>	Сульфаниламиды, бета-лактамы, тетрациклин, аминогликозиды	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i>	[47–49]
Плазмиды IncQ (рGNB2)	<i>qnrS2</i>	Фторхинолоны, аминогликозиды	<i>Aeromonas</i> spp.	[40]
Мобильные интегроны (IM) совместно с транспозонами Tn7	<i>tns</i> ; <i>qacEΔ1</i> ; <i>sul1</i>	Аминогликозиды, сульфонамид, дезсредства	<i>Burkholderia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Citrobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> spp.	[16, 45, 46, 50]
Инсерционные последовательности (IS)	6 IS 26; IS 257 (IS 431); IS 1216	Карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды	<i>S.enterica</i> ser. Typhimurium, <i>E.coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	[13, 51, 52]
Транспозоны (Tn)	<i>Tn 4001</i> ; <i>Tn 4430</i> ; <i>Tn 6813</i> ; <i>Tn 6814</i> ; <i>Tn 6765</i>	Ванкомицин, макролиды, линкозамиды стрептограмин	<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>S.enterica</i>	[46, 50, 53–55]
Бактериофаги	гены <i>SGII</i> фага <i>DT104</i>	Стрептомицин, ампициллин, хлорамфеникол, гентамицин, канамицин	<i>S.enterica</i> Typhimurium	[56–61]

тикам (стрептомицину, сульфонамиду, тетрациклину, ампициллину и цефалотину) в клинических, природных и лабораторных изолятах *E.coli*, ассоциированной с трансдукцией бактериофагов [56, 57, 59, 62]. Кроме того, гены *SGII* фага DT104, окружённые интегронами I типа, оказались ответственными за формирование пентарезистентности у *S.typhimurium* [58] (см. табл. 2).

**Инсерционные последовательности (IS)** представляют собой многочисленную группу (более 4500 типов) простейших и самых маленьких (0,7–2,5 т. п. н.) МГЭ, широко распространённых в бактериальных геномах. Эти подвижные элементы играют ключевую роль в усилении и экспрессии многих генов, опосредующих ABR [45, 51, 52, 63–66]. Например, присутствие 6 IS 26; IS 1; IS 10; IS 257 (IS 431)

и *IS 1216*, усиливает экспрессию насосов оттока и детерминант резистентности к колистину и карбапенему у грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [51, 52, 65, 67] (см. табл. 2).

Например, вставки *IS 1* или *IS 10*, расположенные выше гена *acrEF*, повышают устойчивость *Salmonella enterica* к фторхинолонам [67]. Аналогичным образом вставка *IS Aba1* или *IS Aba125* выше гена *ampC* повышает устойчивость *Acinetobacter baumannii* к цефалоспорином третьего поколения [51, 52].

**Транспозоны (Tn)** — МГЭ, перемещающиеся как в пределах одной молекулы ДНК, так и между разными репликациями одного генома, получившие в связи с этим название универсальных генетических «челноков» или «прыгающих» генов. Эти мобильные элементы традиционно считаются большими, чем *IS* и классифицируются в два класса: I — ретротранспозоны (в основном встречаются у организмов-эукариот) и II — ДНК-транспозоны (DNA-Tns), включая обширное семейство Tn, широко представленное у прокариотов и опосредующее передачу детерминант резистентности среди бактериальных штаммов [53].

Межклеточное перемещение этих МГЭ опосредуется ферментами транспозазами, которым в последнее время уделяется большое внимание в связи с их ролью в распространении ABR среди клинически значимых изолятов бактерий [54, 55]. Бактериальные Tn в свою очередь подразделяют на *IS*-элементы, составные и несоставные Tn-элементы и Mu-подобные фаги [46, 50, 53].

Передача детерминант устойчивости к антибиотикам в популяциях, биоплёнках и в смешанных культурах у большинства грамотрицательных бактерий (таких как *Enterobacteriaceae*) опосредуется несоставными Tns, как правило, в интеграции с *IS*-элементами или ДНК-фагами [68]. Например, тандем *IS256*, в составе транспозона Tn4001, обеспечивает устойчивость к аминогликозидам (см. табл. 2).

**Интегроны (Int)** — это древние внутриклеточные структуры, участвующие в эволюции бактерий, заякоренных на плазидах, транспозонах и хромосомах и включающие большое семейство генетических элементов, [47–49, 68–70]. Ведущее значение этих МГЭ в адаптации и эволюции бактерий хорошо изучено и охарактеризовано. В частности, их рассматривают как платформы захвата генов, играющие важную роль в распространении генов ABR в клинических изолятах *E.coli* и повышении смертности от внутрибольничных инфекций [49, 68–70].

Общая структура интегронов характеризуется наличием гена интегрона-интегразы *intI*, сайта рекомбинации *attI* и одного или двух промоторов, опосредующих улавливание и экспрессию генных

кассет, разделённых сайтами рекомбинации *attC*. В зависимости от последовательностей гена *intI*, интегроны разделяются на пять классов. Большая часть In, участвующих в переносе генов ABR, относится к классу I (в ассоциации с Tn), в связи с чем эти МГЭ являются одними из наиболее важных участников горизонтального переноса генетической информации, а In I класса в тандеме с 3'- и 5'-CS-элементами представляют собой потенциальный источник детерминант резистентности энтеробактерий [48, 70, 71]. Оценка роли этих МГЭ в распространении генов ABR у патогенных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* стала во многом понятна только в последние годы в связи с возможностью проведения WGS и использования с 2016 г. программы IntegronFinder, позволяющей обнаруживать и идентифицировать интегроны и родственные им структуры в бактериальных геномах [72, 73].

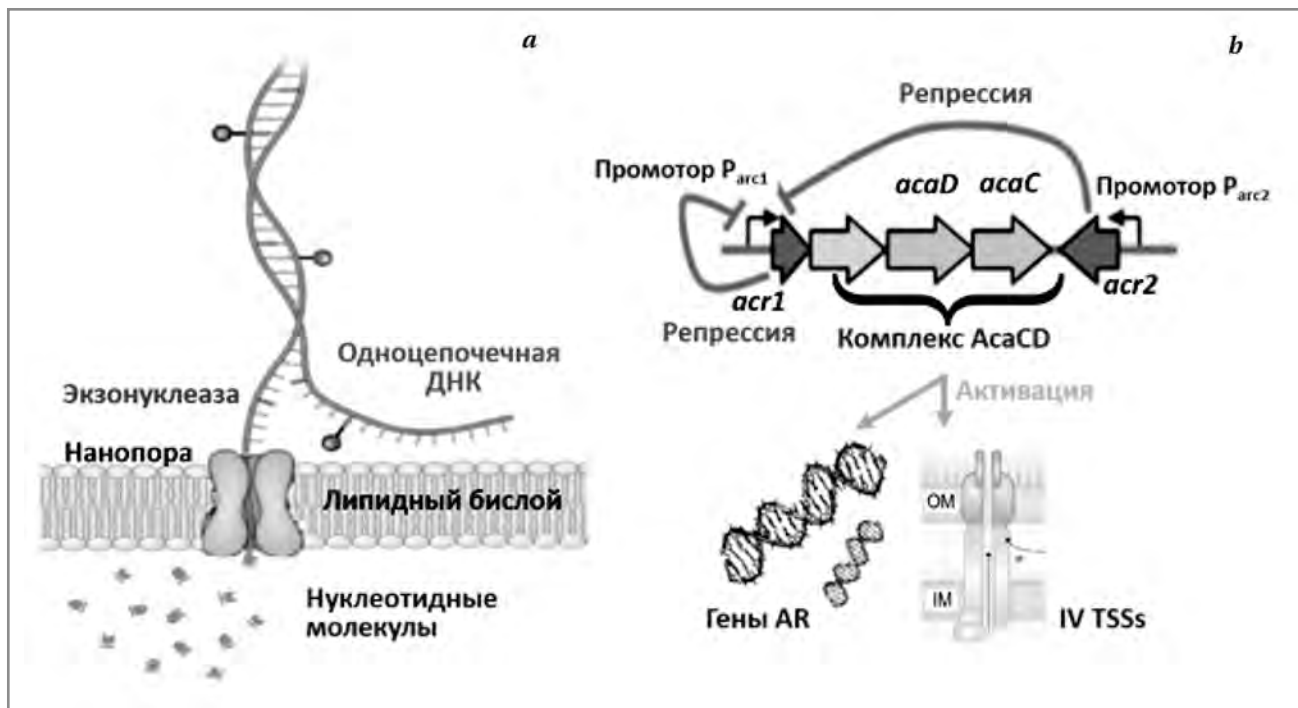
Так, в недавнем исследовании [70] был проведён анализ распространения интегронов в 183 изолятах *E.coli* из различных коллекций, собранных за последние 100 лет (1910–2010-е годы). В значительном количестве эти МГЭ обнаружались только в изолятах, выделенных в последние годы (55%), в том числе гены *blaOXA-1*, *blaTEM-1D* и *blaCTX-M-15*, кодирующие широкий спектр бета-лактамаз, *tet*, детерминирующих систему оттока из клетки прокариот тетрациклина, а также *sul* (дигидроптероатсинтазу) и *dfrA* (дигидрофолатредуктазу) [70]. Таким образом, интегроны оказались «ответственными» за приобретение резистентности *E.coli* к сульфаниламидам, бета-лактамам антибиотикам, тетрациклину и аминогликозидам (см. табл. 2).

## Влияние МГЭ на формирование резистентности к антибиотикам на примере *Salmonella* spp.

*Salmonella enterica* является одним из наиболее распространённых в мире этиологических агентов бактериального гастроэнтерита и инфекций пищевого происхождения, ассоциированных с Non-typhoidal *Salmonella* (NTS) [1, 11, 25, 26, 69]. Вследствие широкого и неконтролируемого применения антибиотиков в медицине и животноводстве в последние несколько десятилетий мы стали свидетелями увеличения в мире высоковирулентных и мультиустойчивых (от 3 до 5 препаратов) штаммов *Salmonella* spp., вызывающих большую заболеваемость и смертность среди людей и сельскохозяйственных животных [11, 29, 67, 72, 73].

Ещё в 1980-х годах инфекции NTS лечили ампициллином, хлорамфениколом и ко-тримоксазолом, но к 1990-м годам повсеместно стала рас-





**Рис. 3.** Современный протокол эффективного выделения плазмид, несущих ген устойчивости, с использованием нанопорового секвенирования (а) и модель взаимодействия плазмид IncA/C, полученных из *S. enterica* с геномными островками (б).

**Fig. 3.** A modern protocol for the efficient isolation of plasmids carrying the resistance gene using nanopore sequencing (а) and a model for the interaction of IncA/C plasmids derived from *S. enterica* with genomic islands (б).

пространяться резистентность сальмонелл к этим антибиотикам [1, 11]. В настоящее время в основном назначают фторхинолоны и цефалоспорины третьего поколения, но уже появляются штаммы *Salmonella*, устойчивые и к этим клинически важным антибиотикам, а резистентные к цефтриаксону и ципрофлоксацину изоляты ежегодно уносят десятки и сотни человеческих жизней [67, 69, 73]. Таким образом, резистентность сальмонелл является серьезной проблемой для общественного здравоохранения.

Как и для других энтеробактерий, для многих видов *Salmonella* spp. МГЭ имеют ключевое значение в горизонтальном переносе большей части генов АВР из так называемого «резистома окружающей среды» [38, 72–74]. Появление в последние годы термина «плазмид-опосредованная резистентность» является отражением сформировавшейся тенденции распространения устойчивости к антибиотикам у *Salmonella* spp., связанной с различными плазмидными репликонами [25, 29, 73]. В частности, плазмиды IncP, IncHI2, A/C, FII, FIA, FIB, II и IncHI2, несущие гены АВР, ассоциированы с внутрибольничными инфекциями и внебольничными эпидемическими вспышками [11, 25, 26, 67, 73, 74].

Появление штаммов, устойчивых как к фторхинолонам, так и к цефалоспорином третьего поколения, значительно ограничивает возмож-

ности лечения сальмонеллёза у людей и животных. Некоторые из выявленных штаммов сальмонелл с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), по данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) оказались резистентными к 8–10 противомикробным препаратам, включая ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, сульфонамид, тетрациклин, амоксицилин, цефокситин, цефтиофуру и цефтриаксон [1, 4, 67].

Наиболее важные изменения в геномах *Salmonella* spp. происходят посредством горизонтального переноса генов устойчивости, который ассоциирован с МГЭ, такими как плазмиды IncHI2 (IncHI1), IS, Tns и Ins [1, 11, 28]. При этом, по данным W. Chen и соавт. [25], плазмидная линия IncHI2 является основным источником детерминант устойчивости, ответственных за распространение АВР у пищевых и клинических изолятов сальмонелл.

По мнению M. Hoffmann с коллегами [1], проведение сравнительного анализа последовательностей плазмид, переносящих гены МЛУ, будет иметь решающее значение в понимании источника и механизмов распространения устойчивости к антибиотикам. Выявление отдельных генов с помощью ПЦР или выявленных в экспериментах по конъюгации не даёт подробной генетической картины, необходимой для понимания молеку-

лярных механизмов, участвующих в эволюции МЛУ бактерий на аллельном уровне, поскольку одна и та же аллель может присутствовать в плазмиде как часть транспозона или как независимая кодирующая последовательность [1].

Однако при анализе с помощью современных технологий NGS плазмидную ДНК часто трудно отделить от хромосомных повторяющихся последовательностей ДНК, особенно если плазида присутствует только в небольшом количестве копий. Одним из способов решения этой проблемы является использование секвенирования ДНК третьего поколения (нанопорового), дающего возможность производить значительно более длительное чтение с одной молекулы в режиме реального времени (рис. 3, а) [67, 69, 75–77].

С целью исследования механизма формирования резистентности к антимикробным препаратам у *Salmonella* spp. группа американских учёных провела тестирование шести различных изолятов *S. enterica* (серовары Newport, Typhimurium, Infantis, Agona, Kentucky и Heidelberg) на чувствительность к 15 антибиотикам [1] и выполнила сравнительный анализ соответствующих последовательностей. Каждый из выделенных изолятов содержал в своём геноме плазмиды семейства IncA/C, в которых были идентифицированы гены устойчивости, что демонстрирует важность плазмид-опосредованной резистентности у *Salmonella* spp. [1].

В другой работе [30] был исследован механизм регуляции резистентности к антибиотикам, связанной с конъюгацией плазмид IncA/C. Установлено, что диссеминацией плазмид у *Salmonella* spp. управляет комплекс активатора транскрипции AcaCD, регулирующий внутриклеточную мобильность геномных островков, филогенетически не связанных с IncA/C плазмидами (рис. 3, б) [30].

## Заключение

Горизонтальный перенос генов играет ключевую роль в бактериальной эволюции и приобретении новых свойств, лежащих в основе огромного адаптивного потенциала бактерий, проявляется в высокой пластичности бактериальных геномов, способности обмениваться и перестраивать геномные последовательности для получения новых признаков (например, усиления вирулентности, устойчивости к антибиотикам) и реализуется на многочисленных платформах МГЭ, некоторые из которых представлены в этом обзоре.

Различные элементы прокариотического мобилома взаимодействуют друг с другом и это синергетическое объединение их свойств лежит в основе накопления и распространения генов ABR среди бактериальных патогенов человека

и животных, что приводит в конечном итоге к увеличению продолжительности и стоимости лечения. Кроме того, установлено, что МГЭ играют решающую роль в распространении среди бактерий генотипов устойчивости.

Основное внимание в данном обзоре было сосредоточено на роли прокариотического мобилома в распространении ABR среди грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. МГЭ этого семейства имеют специфические отличия от МГЭ грамположительных бактерий, связанные с приоритетной ролью в формировании ABR у этих типов прокариот небольших плазмид.

Изучение МГЭ как глобального фактора формирования ABR у патогенных бактерий является актуальным по нескольким причинам. Во-первых, учёт и анализ различных предложений средств контроля за активностью и распространением МГЭ помогает в решении главной задачи — понимания прокариотического мобилома и управления им.

Вторая причина обусловлена острой необходимостью поиска новых, более эффективных антибиотиков и разработки альтернативных терапевтических стратегий. В частности, открытие приоритетного значения МГЭ в генетическом переносе детерминант резистентности является достаточным аргументом для того, чтобы рассматривать их в качестве потенциальных и перспективных терапевтических мишеней. Не случайно главной целью современных стратегий выбраны плазмиды, с учётом их ведущей роли в распространении ABR. В связи с этим выглядит привлекательным применение препаратов, ингибирующих конъюгацию или элиминирующих плазмиды, в составе комбинированной специфической антимикробной терапии.

В недавнем обзоре М. Buckner и соавт. [78] рассматриваются новые стратегии борьбы с ABR. К ним относятся применение в составе комбинированной терапии ингибиторов конъюгации (например, ингибиторов синтеза белков TraE, участвующих в этом процессе, линолевой, олеиновой, 2-гексадеценовой кислот и кроме того, природных поликетидов — танзаваиновых кислот), а также схем, разработанных с учётом плазмидной несовместимости, использования бактериофагов (например, фаг PRD1), которые ингибируют конъюгацию плазмид, и, наконец, подходы на основе активации системы CRISPR/Cas бактерий, способной удалять плазмидную ДНК из клетки [78–81]. Несмотря на имеющиеся проблемы и ограничения перечисленные стратегии привлекательны и перспективны.

Идентификация и последующая характеристика МГЭ у различных видов патогенных бактерий даёт фундаментальные знания о механизмах

передачи МЛЮ, а также позволяет определить, вызвана транслокация генов ABR эпидемическими плазидами или клональным распространением бактериальных организмов. Кроме того, ранняя идентификация генов устойчивости предоставляет возможность для их локализации и снижения вероятности их дальнейшего распространения.

Ограничив применение соответствующих антибиотиков в среде, содержащей такие гены, можно снизить селективные преимущества их

передачи в бактериальных сообществах, а впоследствии уменьшить риск их дальнейшего распространения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/References

- Hoffmann M., Pettengill J.B., Gonzalez-Escalona N., Miller J., Ayers S.L., Zhao S. et al. Comparative sequence analysis of multidrug-resistant IncA/C plasmids from *Salmonella enterica*. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1459. doi: 10.3389/fmicb.2017.01459.
- WHO (2021): World Health Organization official website. Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (Accessed January 03, 2022).
- CDC (2021): Centers for Disease Control and Prevention official website. Available online at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> [accessed January 04, 2022].
- FDA (2018): The National Antimicrobial Resistance Monitoring System. Available online at: Resistance /NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm (Accessed January 06 2022).
- McLinden T., Sargeant J.M., Thomas M.K., Papadopoulos A., Fazil A. Component costs of foodborne illness: a scoping review. *BMC Public Health.* 2014; 14: 509. doi: 10.1186/1471-2458-14-509.
- Андрюков Б.Г., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Перспективные стратегии поиска новых средств борьбы с инфекционными заболеваниями. Антибиотики и химиотер. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245. [Andryukov B.G., Zaporozhec T.S., Besednova N.N. Perspektivnyye strategii poiska novykh sredstv bor'by s infekcionnyimi zabolevaniyami // Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2018; 63 (1–2): 44–55. doi: 10.5281/zenodo.1306245 (in Russian)]
- Guimaraes R.C., Florczak-Wyspianska J., de Jesus L.B., Viana M.V., Silva A., Ramos R.T. et al. Inside the Pan-genome — methods and software overview. *Curr Genomics.* 2015; 16 245–252. doi: 10.2174/1389202916666150423002311.
- Humphrey S., Fillol-Salom A., Quiles-Puchalt N. et al. Bacterial chromosomal mobility via lateral transduction exceeds that of classical mobile genetic elements. *Nat Commun* 2021; 12: 6509.
- Hall J.P.J., Harrison E., Baltrus D.A. Introduction: the secret lives of microbial mobile genetic elements. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200460. doi: 10.1098/rstb.2020.0460.
- Yu Z., He P., Shao L., Zhang H., Lü F. Co-occurrence of mobile genetic elements and antibiotic resistance genes in municipal solid waste landfill leachates: A preliminary insight into the role of landfill age. *Water Res.* 2016; 106: 583–592. doi: 10.1016/j.watres.2016.10.042.
- Fricke W.F., Mammel M.K., McDermott P.F., Tartera C., White D.G., Leclerc J.E. et al. Comparative genomics of 28 *Salmonella enterica* isolates: evidence for CRISPR-mediated adaptive sublineage evolution. *J. Bacteriol.* 2011; 193, 3556–3568. doi: 10.1128/JB.00297-11.
- Романова Ю.М., Гицибур А.Л. Мобильные генетические элементы и их роль в эволюции патогенных бактерий. Вестник Российской академии медицинских наук. 2001; 11: 15. [Romanova Yu.M., Gincburg A.L. Mobil'nye geneticheskie elementy i ih rol' v evolyucii patogennykh bakterij. Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk. 2001; 11: 15 (in Russian)]
- Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 (4): e00088-17. doi:10.1128/CMR.00088-17.
- Ghaly T.M., Gillings M.R. New perspectives on mobile genetic elements: a paradigm shift for managing the antibiotic resistance crisis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200462. doi: 10.1098/rstb.2020.0462.
- Wiesner M., Fernández-Mora M, Cevallos M.A., Zavala-Alvarado C., Zaidi M.B., Calva E., Silva C. Conjugative transfer of an IncA/C plasmid-borne bla<sub>CMY-2</sub> gene through genetic re-arrangements with an IncX1 plasmid. *BMC Microbiol.* 2013; 13: 264. doi: 10.1186/1471-2180-13-264.
- Stalder T., Barraud O., Casellas M., Dagot C., Ploy M.C. Integrin involvement in environmental spread of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2012; 3: 119. doi: 10.3389/fmicb.2012.00119.
- Yang Q.E., Sun J., Li L., Deng H., Liu B.T., Fang L.X., Liao X.P., Liu Y.H. IncF plasmid diversity in multi-drug resistant *Escherichia coli* strains from animals in China. *Front Microbiol.* 2015; 6: 964. doi: 10.3389/fmicb.2015.00964.
- Hülter N., Ilhan J., Wein T., Kadibalban A.S., Hammerschmidt K., Dagan T. An evolutionary perspective on plasmid lifestyle modes. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 38: 74–80. doi: 10.1016/j.mib.2017.05.001.
- Hall J.P.J., Brockhurst M.A., Dytham C., Harrison E. The evolution of plasmid stability: Are infectious transmission and compensatory evolution competing evolutionary trajectories? *Plasmid.* 2017; 91: 90–95. doi: 10.1016/j.plasmid.2017.04.003.
- Wang Y., Batra A., Schulenburg H., Dagan T. Gene sharing among plasmids and chromosomes reveals barriers for antibiotic resistance gene transfer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2022; 377 (1842): 20200467. doi: 10.1098/rstb.2020.0467.
- Orlek A., Stoesser N., Anjum M.F. et al. Plasmid classification in an era of whole-genome sequencing: application in studies of antibiotic resistance epidemiology. *Front Microbiol.* 2017; 8: 182. doi: 10.3389/fmicb.2017.00182.
- Mahéroul A.C., Kemble H., Magnan M., Gachet B., Roche D., Le Nagard H., Tenaillon O., Denamur E., Branger C., Landraud L. Advantage of the F2:A1:B- IncF pandemic plasmid over incC plasmids in *in vitro* acquisition and evolution of bla<sub>CTX-M</sub> gene-bearing plasmids in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (10): e01130-19. doi: 10.1128/AAC.01130-19.
- Golebiewski M., Kern-Zdanowicz I., Zienkiewicz M. et al. Complete nucleotide sequence of the pCTX-M3 plasmid and its involvement in spread of the extended-spectrum beta-lactamase gene bla<sub>CTX-M-3</sub>. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3789–3795. doi:10.1128/AAC.00457-07.
- Kern-Zdanowicz I. pCTX-M3-Structure, function, and evolution of a multi-resistance conjugative plasmid of a broad recipient range. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4606. doi: 10.3390/ijms22094606.
- Chen W., Fang T., Zhou X., Zhang D., Shi X., Shi C. IncHI2 Plasmids Are Predominant in Antibiotic-Resistant *Salmonella* Isolates. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1566. doi: 10.3389/fmicb.2016.01566.
- Douard G., Praud K., Cloeckaert A., Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized in trans by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e15302. doi: 10.1371/journal.pone.0015302.
- Poulin-Laprade D., Carraro N., Burrus V. The extended regulatory networks of SXT/R391 integrative and conjugative elements and IncA/C conjugative plasmids. *Front Microbiol.* 2015; 6: 837. doi: 10.3389/fmicb.2015.00837.
- Fernandez-Alarcon C., Singer R.S., Johnson T.J. Comparative genomics of multidrug resistance-encoding IncA/C plasmids from commensal and pathogenic *Escherichia coli* from multiple animal sources. *PLoS ONE.* 2011; 6: e23415. doi: 10.1371/journal.pone.0023415.
- Cao G., Allard M., Hoffmann M., Muruwanda T., Luo Y., Payne J., et al. Sequence analysis of IncA/C and IncII plasmids isolated from multi-drug-resistant *Salmonella* Newport using single-molecule real-time sequencing. *Foodborne Pathog. Dis.* 2018; 15: 361371. doi: 10.1089/fpd.2017.2385.
- Carraro N., Matteau D., Luo P., Rodrigue S., Burrus V. The master activator of IncA/C conjugative plasmids stimulates genomic islands and multi-drug resistance dissemination. *PLoS Genet.* 2014; 10 (10): e1004714. doi: 10.1371/journal.pgen.1004714.
- García-Fernández A., Carattoli A. Plasmid double locus sequence typing for IncHI2 plasmids, a subtyping scheme for the characterization of IncHI2 plasmids carrying extended-spectrum beta-lactamase and quinolone resistance genes. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (6): 1155–1161. doi: 10.1093/jac/dkq101.
- Nordmann P., Poirel L. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56 (3): 463–469. doi: 10.1093/jac/dki245.
- Johnson T.J., Lang K.S. IncA/C plasmids: An emerging threat to human and animal health? *Mob Genet Elements.* 2012; 2 (1): 55–58. doi: 10.4161/mge.19626.
- Leavitt A., Chmelnitsky I., Carmeli Y., Navon-Venezia S. Complete nucleotide sequence of KPC-3-encoding plasmid pKpQIL in the epidemic *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (10): 44934496. doi: 10.1128/AAC.00175-10.
- Curiao T., Morosini M.I., Ruiz-Garrajosa P., Robustillo A., Baquero F., Coque T.M., Cantón R. Emergence of bla<sub>KPC-3-Tn4401a</sub> associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (8): 16081614. doi: 10.1093/jac/dkq174.

36. Johnson T.J., Shepard S.M., Rivet B., Danzeisen J.L., Carattoli A. Comparative genomics and phylogeny of the IncI1 plasmids: a common plasmid type among porcine enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Plasmid*. 2011 Sep; 66 (3): 14451. doi: 10.1016/j.plasmid.2011.07.003.
37. Szmolka A., Lestár B., Pászti J., Fekete P., Nagy B. Conjugative IncF and IncI1 plasmids with tet(A) and class 1 integron conferring multidrug resistance in F18(+) porcine enterotoxigenic *E.coli*. *Acta Vet Hung*. 2015 Dec; 63 (4): 42543. doi: 10.1556/004.2015.040.
38. Carattoli A., Seiffert S.N., Schwendener S., Perreten V., Endimiani A. Differentiation of IncL and IncM plasmids associated with the spread of clinically relevant antimicrobial resistance. *PLoS One*. 2015; 10 (5): e0123063. Published 2015 May 1. doi:10.1371/journal.pone.0123063.
39. Fernández-López R., Garcillán-Barcia M.P., Revilla C., Lázaro M., Vielva L., de la Cruz F. Dynamics of the IncW genetic backbone imply general trends in conjugative plasmid evolution. *FEMS Microbiol Rev*. 2006 Nov; 30 (6): 94266. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00042.x.
40. Loftie-Eaton W., Raulings D.E. Diversity, biology and evolution of IncQ-family plasmids. *Plasmid*. 2012; 67 (1): 1534. doi: 10.1016/j.plasmid.2011.10.001.
41. Rozwandowicz M., Brouwer M.S.M., Fischer J., Wagenaar J.A., Gonzalez-Zorn B., Guerra B., Mevius D.J., Hordijk J. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73 (5): 1121137. doi: 10.1093/jac/ckx488.
42. Jahantigh M., Samadi K., Dizaji R.E. et al. Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. *BMC Vet Res* 2020; 16: 267.
43. Muthurulandi Sethuvel D.P., Anandan S., Devanga Ragupathi N.K., Gajendiran R., Kuroda M., Shibayama K., Veerarahavan B. IncFII plasmid carrying antimicrobial resistance genes in *Shigella flexneri*: Vehicle for dissemination. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 16: 215219. doi: 10.1016/j.jgar.2018.10.014.
44. Hooper D.C. Plasmids and genes contributing to high-level quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56 (1): 105987. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105987.
45. Couchoud C., Bertrand X., Valot B., Hocquet D. Deciphering the role of insertion sequences in the evolution of bacterial epidemic pathogens with panISa software. *Microb Genom*. 2020; 6 (6): e000356. doi: 10.1099/mgen.0.000356.
46. Sultan I., Rahman S., Jan A.T., Siddiqui M.T., Mondal A.H., Haq Q.M.R. Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2066. doi: 10.3389/fmicb.2018.02066.
47. Sabbagh P., Rajabnia M., Maali A., Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: a literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci*. 2021; 24 (2): 136142. doi: 10.22038/ijbms.2020.48905.
48. Akrami F., Rajabnia M., Pournajafa A. Resistance integrons; a mini review. *Caspian J Intern Med*. 2019; 10 (4): 370376. doi: 10.22088/cjim.10.4.370.
49. Cury J., Jové T., Touchon M., Néron B., Rocha E.P. Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44 (10): 45394550. doi:10.1093/nar/gkw319.
50. He J., Li C., Cui P., Wang H. Detection of Tn7-like transposons and antibiotic resistance in *enterobacterales* from animals used for food production with identification of three novel transposons Tn6813, Tn6814, and Tn6765. *Front Microbiol*. 2020 Sep 4; 11: 2049. doi: 10.3389/fmicb.2020.02049.
51. Siguier P., Gourgbeyre E., Varani A., Ton-Hoang B., Chandler M. Everyman's guide to bacterial insertion sequences. *Microbiol Spectr*. 2015; 3: MDNA3-0030-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0030-2014.
52. Vandecraen J., Chandler M., Aertsen A., Van Houdt R., Houdt R.V. The impact of insertion sequences on bacterial genome plasticity and adaptability. *Crit Rev Microbiol*. 2017; 43: 709730. doi: 10.1080/1040841X.2017.1303661.
53. Babakhani S., Oloomi M. Transposons: the agents of antibiotic resistance in bacteria. *J Basic Microbiol*. 2018; 58 (11): 905917. doi: 10.1002/jobm.201800204.
54. van Opijnen T., Camilli A. Transposon insertion sequencing: a new tool for systems-level analysis of microorganisms. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (7): 43542. doi: 10.1038/nrmicro3033.
55. Cain A.K., Hall R.M. Evolution of IncHI2 plasmids via acquisition of transposons carrying antibiotic resistance determinants. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 11211127. doi: 10.1093/jac/dks004.
56. Marti E., Variatza E., Balcázar J.L. Bacteriophages as a reservoir of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and fluoroquinolone resistance genes in the environment. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 456–459. doi: 10.1111/1469-0691.12446.
57. Colavecchio A., Cadieux B., Lo A., Goodridge L.D. Bacteriophages contribute to the spread of antibiotic resistance genes among foodborne pathogens of the *Enterobacteriaceae* family — a review. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1108. doi: 10.3389/fmicb.2017.01108.
58. Manohar P., Tamhankar A.J., Lundborg C.S., Nachimuthu R. Therapeutic characterization and efficacy of bacteriophage cocktails infecting *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter species*. *Front Microbiol*. 2019; 10: 574. doi: 10.3389/fmicb.2019.00574.
59. Shousha A., Awaiwanont N., Sofka D., Smulders F.J., Paulsen P., Szostak M.P. et al. Bacteriophages isolated from chicken meat and the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Appl Environ Microbiol*. 2015; 81: 4600–4606. doi: 10.1128/AEM.00872-15.
60. Feiner R., Argov T., Rabinovich L., Sigal N., Borovok I., Herskovits A.A. A new perspective on lysogeny: prophages as active regulatory switches of bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13: 641650. doi: 10.1038/nrmicro3527.
61. Pattenden T., Eagles C., Wahl L.M. Host life-history traits influence the distribution of prophages and the genes they carry. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2022; 377 (1842): 20200465. doi: 10.1098/rstb.2020.0465.
62. Marinus M.G., Poteete A.R. High efficiency generalized transduction in *Escherichia coli* O157:H7. *F1000Res*. 2014; 2: 7. doi: 10.12688/f1000research.2-7.v1.
63. Treepong P., Guyeux C., Meunier A., Couchoud C., Hocquet D. et al. panISa: ab initio detection of insertion sequences in bacterial genomes from short read sequence data. *Bioinformatics*. 2018; 34: 37953800. doi: 10.1093/bioinformatics/bty479.
64. Scholtmeijer K., Wösten H.A., Springer J., Wessels J.G. Effect of introns and AT-rich sequences on expression of the bacterial hygromycin B resistance gene in the basidiomycete *Schizophyllum commune*. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67 (1): 481483. doi: 10.1128/AEM.67.1.481-483.2001.
65. Razavi M., Kristiansson E., Flach C.F., Larsson D.G.J. The association between insertion sequences and antibiotic resistance genes. *mSphere*. 2020; 5 (5): e00418-20. doi: 10.1128/mSphere.00418-20.
66. Che Y., Yang Y., Xu X., Brinda K., Polz M.F., Hanage W.P., Zhang T. Conjugative plasmids interact with insertion sequences to shape the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 Feb 9; 118 (6): e2008731118. doi: 10.1073/pnas.2008731118.
67. Olliver A., Vallé M., Chaslus-Dancla E., Cloeckaert A. Overexpression of the multidrug efflux operon acrEF by insertional activation with IS1 or IS10 elements in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT204 *acrB* mutants selected with fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49 (1): 289301. doi: 10.1128/AAC.49.1.289-301.2005.
68. Partridge S.R. Analysis of antibiotic resistance regions in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2011; 35 (5): 82055. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00277.x.
69. Sütterlin S., Bray J.E., Maiden M.C.J., Tano E. Distribution of class 1 integrons in historic and contemporary collections of human pathogenic *Escherichia coli*. *PLoS One*. 2020; 15 (6): e0233315. doi:10.1371/journal.pone.0233315.
70. Gillings M.R. Integrons: past, present, and future. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014; 78: 257277. doi: 10.1128/MMBR.00056-13.
71. Cury J., Jové T., Touchon M., Néron B., Rocha E.P. Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44: 45394350. doi: pmid:27130947.
72. Nair D., Venkitanarayanan K., Kollanoor Johnny A. Antibiotic-resistant salmonella in the food supply and the potential role of antibiotic alternatives for control. *Foods*. 2018; 7 (10): 167. doi:10.3390/foods7100167.
73. de Curraize C., Siebor E., Neuwirth C. Genomic islands related to *Salmonella* genomic island 1; integrative mobilisable elements in trmE mobilised in trans by A/C plasmids. *Plasmid*. 2021; 114: 102565. doi: 10.1016/j.plasmid.2021.102565.
74. McMillan E.A., Gupta S.K., Williams L.E., Jové T., Hiott L.M., Woodley T.A., Barrett J.B., Jackson C.R., Wasilenko J.L., Simmons M., Tillman G.E., McClelland M., Frye J.G. Antimicrobial resistance genes, cassettes, and plasmids present in salmonella enterica associated with united states food animals. *Front Microbiol*. 2019; 10: 832. doi: 10.3389/fmicb.2019.00832.
75. Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 22272238. doi: 10.1128/Aac.01707-08.
76. Jordt H., Stalder T., Kosterlitz O., Ponciano J.M., Top E.M., Kerr B. Coevolution of host-plasmid pairs facilitates the emergence of novel multidrug resistance. *Nat Ecol Evol*. 2020; 4 (6): 863869. doi: 10.1038/s41559-020-1170-1.
77. von Wintersdorff C.J., Penders J., Van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., Van Alphen L.B. et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol*. 2016; 7: 173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
78. Buckner M.M.C., Ciusa M.L., Piddock L.J.V. Strategies to combat antimicrobial resistance: anti-plasmid and plasmid curing. *FEMS Microbiol Rev*. 2018; 42 (6): 781804. doi: 10.1093/femsre/fuy031.
79. Kim J.S., Cho D.H., Park M., Chung W.J., Shin D., Ko K.S., Kweon D.H. CRISPR/Cas9-Mediated re-sensitization of antibiotic-resistant *Escherichia coli* harboring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Microbiol Biotechnol*. 2016; 26 (2): 394401. doi: 10.4014/jmb.1508.08080.
80. Wu Y., Battalappalli D., Hakeem M.J., Selamneni V., Zhang P., Draz M.S., Ruan Z. Engineered CRISPR-Cas systems for the detection and control of antibiotic-resistant infections. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19 (1): 401. doi: 10.1186/s12951-021-01132-8.
81. Duan C., Cao H., Zhang L.H., Xu Z. Harnessing the CRISPR-Cas Systems to Combat Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2021; 12: 716064. doi: 10.3389/fmicb.2021.

## Информация об авторах

*Андрюков Борис Георгиевич* — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

*Беседнова Наталья Николаевна* — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

*Запорожец Татьяна Станиславовна* — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии, заместитель по науке директора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова, Владивосток

## About the authors

*Boris G. Andryukov* — D. Sc. in medicine, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

*Natalya N. Besednova* — Academician of the Russian Academy of Sciences, D.Sc. in medicine, Professor, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation

*Tatyana S. Zaporozhets* — D. Sc. in medicine, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Vladivostok, Russian Federation