

Экспресс-анализ воздействия аминогликозидов на бактерии с помощью сенсорной системы на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем

*О. И. ГУЛИЙ¹, Б. Д. ЗАЙЦЕВ², А. К. М. АЛСОВЭЙДИ³,
О. А. КАРАВАЕВА¹, А. П. СЕМЁНОВ², И. А. БОРОДИНА²

¹ Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФРМ РАН), Саратов, Россия

² Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратовский филиал, Саратов, Россия

³ Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Россия

Rapid Analysis of the Effect of Aminoglycosides on Bacteria by Using a Sensor System Based on a Piezoelectric Resonator with a Lateral Electric Field

*OLGA I. GULIY¹, BORIS D. ZAITSEV², ALI KADHIM MOHAMMED ALSOWAIDI³,
OLGA A. KARAVAEVA¹, ALEXANDER P. SEMYONOV², IRINA A. BORODINA²

¹ Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms – Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia

² Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov Branch, Saratov, Russia

³ Saratov State University, Saratov, Russia

Резюме

Показана возможность экспресс-анализа воздействия аминогликозидных антибиотиков на бактерии (*Escherichia coli*) с помощью сенсорной системы на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем с диапазоном рабочих частот 6–7 МГц. Для экспериментов использовали штаммы бактерий *E. coli* как чувствительные, так и устойчивые к канамицину. При оценке воздействия канамицина на бактерии использовали изменение модуля электрического импеданса резонатора в качестве аналитического сигнала. Установлено, что критерием чувствительности бактерий к канамицину является изменение модуля электрического импеданса датчика после воздействия антибиотика на бактерии на любой частоте вблизи резонанса. Датчик обладает высокой чувствительностью и позволяет проводить диагностику антимикробной восприимчивости бактерий в течение 7–9 мин.

Ключевые слова: аминогликозидные антибиотики; бактерии; датчик на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем

Для цитирования: Гулий О. И., Зайцев Б. Д., Алсовэиди А. К. М., Караваева О. А., Семёнов А. П., Бородина И. А. Экспресс-анализ воздействия аминогликозидов на бактерии с помощью сенсорной системы на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68: 1–2: 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-4-10>.

Abstract

The possibility of express analysis of the effect of aminoglycoside antibiotics on bacteria (*Escherichia coli*) using a sensor system based on a piezoelectric resonator with a lateral electric field with an operating frequency range of 6–7 MHz is shown. *E. coli* strains, both sensitive and resistant to kanamycin were used for the experiments. During evaluating the kanamycin effect on bacteria, the change in the electrical impedance modulus of the resonator was used as an analytical signal. It has been established that the criterion for the antibiotic bacteria sensitivity is the change in the modulus of the sensor electrical impedance after antibiotic exposure on bacteria at any frequency near the resonance. The sensor is highly sensitive and allows diagnosing the antimicrobial susceptibility of bacteria within 7–9 minutes.

Keywords: aminoglycoside antibiotics; bacterial; sensor based on a piezoelectric resonator with a lateral electric field

For citation: Gulyi O. I., Zaitsev B. D., Alsowaidi A. K. M., Karavaeva O. A., Semyonov A. P., Borodina I. A. Rapid analysis of the effect of aminoglycosides on bacteria by using a sensor system based on a piezoelectric resonator with a lateral electric field. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68: 1–2: 4–10. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-4-10>.

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: пр. Энтузиастов, ИБФРМ, г. Саратов, Россия, 410049. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 13 Entuziastov ave., Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Saratov, 410049 Russia. E-mail: gulyi_olga@mail.ru

Введение

Чрезмерное и порой неправильное использование антибиотиков приводит к бактериальной эволюции и формированию штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Рост устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам (антибиотикорезистентность) рассматривается в разных странах мира как угроза национальной безопасности. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит проблему антимикробной резистентности к числу наиболее приоритетных, о чём свидетельствует разработка «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам». В докладе ООН проблема устойчивости к антибиотикам демонстрируется как «серьёзная угроза» для глобального общественного здравоохранения [1–4]. Бактериальные патогены, вызывающие инфекции человека, претерпевают эволюционные изменения в условиях антропогенной трансформации внешней среды, изменения путей передачи инфекции и восприимчивости к ним человеческой популяции [5].

В основе эффективного действия антибактериальных препаратов лежит высокая чувствительность к ним микробных клеток. Основной целью определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам является прогнозирование их эффективности при лечении инфекций. Поэтому определение антимикробной восприимчивости (АМВ) бактерий является одной из основных задач при антибиотикотерапии. Определение АМВ также проводят при наблюдении за распространением резистентности среди микроорганизмов и в процессе изучения новых препаратов. Для этих целей применяют, как правило, стандартные микробиологические методы определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика в мясо-пептонном бульоне или на твёрдой питательной среде, основанные на способности препаратов угнетать рост микроорганизмов [6]. Скорость обычного тестирования АМВ, по сути, ограничена наблюдением за ростом клеточных колоний, которое может продолжаться в течение нескольких дней. Для быстрого определения АМВ бактерий весьма перспективны методы электрофизического анализа, поскольку позволяют получить информацию о метаболически активных клетках без их повреждения в течение короткого промежутка времени. Для определения активности антибиотиков в отношении бактерий развиваются автоматизированные методы, например, с помощью биосенсорных систем [7–12]. Перспективы применения пьезокварцевых биосенсоров для оценки АМВ микробных клеток продемонстрированы в работе [13], в которой описан способ регистрации меха-

нических колебаний бактерий до и после воздействия на них антибиотиков (полимиксина В и ампициллина) кварцевым резонатором на примере подвижной кишечной палочки. Резонатор позволял регистрировать фазовый шум, вызванный различными типами движения бактерий с различной частотой. Уменьшение фазового шума после добавления антибиотика являлось следствием уменьшения движения бактерий из-за отсутствия у них устойчивости к данному антибиотику. В сочетании с визуализацией клеток до и после добавления антибиотика, а также подсчёта количества колониеобразующих единиц, установлено, что в течение 7–15 мин можно определять АМВ.

Анализ данных литературы показал возможность разработки высокочувствительных жидкостных датчиков на основе резонаторов с поперечным электрическим полем, поскольку они реагируют на изменение как механических параметров контактирующей жидкости, так на изменение её электрических свойств [14]. Перспективными для тестирования АМВ бактерий являются датчики, которые позволяют проводить многократные измерения и легко очищаются после проведения измерений. Поскольку процедура определения АМВ бактерий классическим методами достаточно длительна [15], разработка метода быстрого анализа активности препаратов в отношении микробных клеток является чрезвычайно важной.

Цель работы — исследование возможности экспресс-анализа воздействия аминокгликозидов на бактерии с помощью датчика на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем.

Материал и методы

В работе использовали бактерии *Escherichia coli* штаммов K-12, XL-1, B-878, K-12 (pMMB33), полученные из коллекции ризосферных микроорганизмов ИБФРМ РАН (Саратов) (<http://collection.ibppm.ru>).

Микроорганизмы хранили при +4°C и пересевали каждые 2 нед.

Для культивирования бактерий использовали жидкую питательную среду LB следующего состава (г/л): NaCl (ЗАО «ЛенРеактив», Россия) — 5,0%; пептон (Becton, Dickinson & Co., США) — 10,0%; дрожжевой экстракт (DIFCO, США) — 5,0%. Полужидкая среда LB содержала 0,7% агар-агара; твёрдая — 1,5 и 3% агар-агара.

В работе использовали канамицин (Sigma, США).

Для оценки жизнеспособности клеток после их обработки канамицином использовался стандартный метод подсчёта колоний клеток. Для подсчёта количества колоний, образующихся из отдельных жизнеспособных клеток после воздействия антибиотиков, использовали стандартный метод посева на поверхность плотной питательной среды, как описано в [16]. Контролем служило количество выросших колоний при посеве клеток без их обработки антибиотиком.

Исследование проводили с помощью сенсорной системы, включающей пьезоэлектрический резонатор с поперечным электрическим полем. Этот резонатор был выполнен на основе пластины ниобата лития X — среза толщиной

0,5 мм [17]. На нижней стороне пластины были нанесены два прямоугольных электрода с зазором между ними. Область вокруг электродов и часть электродов были покрыты специальным лаком, который демпфировал паразитные волны Лэмба [18] и обеспечивал достаточно высокую добротность ~630. Диапазон рабочих частот составлял 6–7 МГц. Возбуждаемая акустическая волна с продольной поляризацией распространялась вдоль нормали к поверхности пластины. На верхней стороне пластины был приклеен жидкостный контейнер объёмом 1 мл. Для проведения анализа в жидкостный контейнер вносили подготовленную суспензию микробных клеток (концентрация 10^6 кл/мл) и измеряли частотные зависимости реальной и мнимой частей электрического импеданса датчика с помощью прецизионного измерителя LCR параметров 4285A (Agilent, США). Затем добавляли антибиотик и измерения повторялись. Использовали одну концентрацию микробных клеток и разную концентрацию антибиотика.

Все эксперименты проводились не менее чем пять раз. Относительная погрешность результатов измерений исследуемых образцов составляла $\pm 2\%$, т. е. при проведении нескольких экспериментов с одним и тем же взаимодействием суспензии клеток с антибиотиком значения реальной и мнимой частей электрического импеданса имеют разброс значений на любой частоте в пределах $\pm 2\%$.

Анализ и представление данных осуществляли при помощи программы Microsoft Excel 2010 и стандартных методов статистической обработки.

Результаты и обсуждение

Аминогликозиды являются бактерицидными антибиотиками и проявляют быстрый эффект при лечении тяжёлых инфекций, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Поэтому аминогликозиды часто выбираются при лечении тяжёлых инфекций, сопряжённых с глубоким угнетением иммунитета, например, при фебрильной нейтропении. Данная группа антибиотиков широко используется как в медицине, так и в ветеринарии. Объём продаж аминогликозидов за 2020 г. в Евросоюзе (EU) составил 5,6% от общего объёма продаж всех групп антибиотиков [19]. Важное преимущество аминогликозидов заключается в том, что они оказывают бактерицидное действие независимо от фазы размножения микроорганизмов, в том числе и на микроорганизмы, находящиеся в фазе покоя.

На практике при выборе антибиотиков обычно руководствуются принципом принадлежности антибактериального препарата к определённой группе, поэтому в настоящей работе использовался канамицин, как представитель амино-

гликозидов. Поскольку канамицин активен в отношении большого числа грамотрицательных палочек, в качестве объекта исследования использовали микробные клетки *E.coli*. Идея экспериментов заключалась в сравнительном анализе регистрируемых параметров датчика после воздействия канамицина на микробные клетки *E.coli* штаммов (K-12, XL-1, B-878, K-12 (pMMB33)), различающихся по устойчивости к изучаемому антибиотику. Полученные данные сравнивались с результатами стандартного микробиологического высева. Общая схема проведения эксперимента представлена на рис. 1.

Согласно данным литературы МПК канамицина для клеток *E.coli* K-12 составляет 2 мкг/мл [20], исходя из этого, в работе использовали следующие концентрации антибиотика: 0,5; 1,0, 2,0 и 4,0 мкг/мл. В предварительных экспериментах установлено, что оптимальное время воздействия канамицина на бактерии (т. е. время для регистрации аналитического сигнала) составляет ~7–9 мин.

При оценке воздействия канамицина на бактерии канамициночувствительного штамма *E.coli* K-12 показано, что добавление канамицина приводит к изменению как реальной R (рис. 2, *a*), так и мнимой X (рис. 2, *b*) частей электрического импеданса резонатора даже при добавлении минимальной концентрации канамицина (0,5 мкг/мл). Полученные данные позволили построить зависимости изменения величины реальной ΔR (рис. 3, *a*) и мнимой ΔX (рис. 3, *b*) частей импеданса

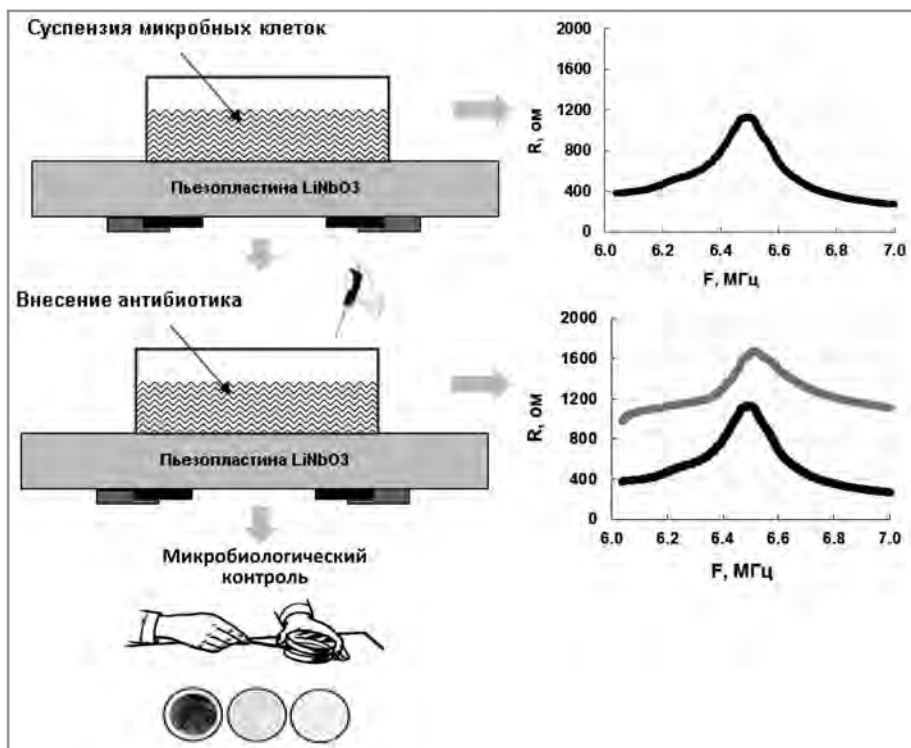


Рис. 1. Общая схема проведения экспериментов.

Fig. 1. General scheme of experiments.

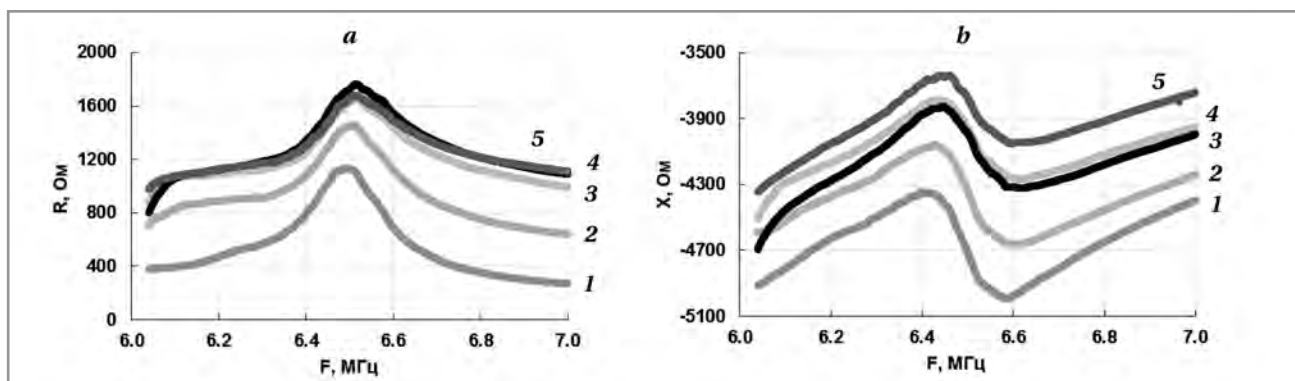


Рис. 2. Частотные зависимости реальной R (a) и мнимой X (b) частей электрического импеданса для клеток *E. coli* K-12 после воздействия разных концентраций канамицина.

1 — без воздействия антибиотика; после воздействия канамицина: 2 — 0,5 мкг/мл; 3 — 1 мкг/мл; 4 — 2 мкг/мл; 5 — 4 мкг/мл.

Fig. 2. Frequency dependences of the real R (a) and imaginary X (b) parts of the electrical impedance for *E. coli* K-12 cells after exposure to different concentrations of kanamycin.

1 — without exposure to an antibiotic; after exposure to kanamycin (mcg/ml): 2 — 0,5; 3 — 1; 4 — 2; 5 — 4.

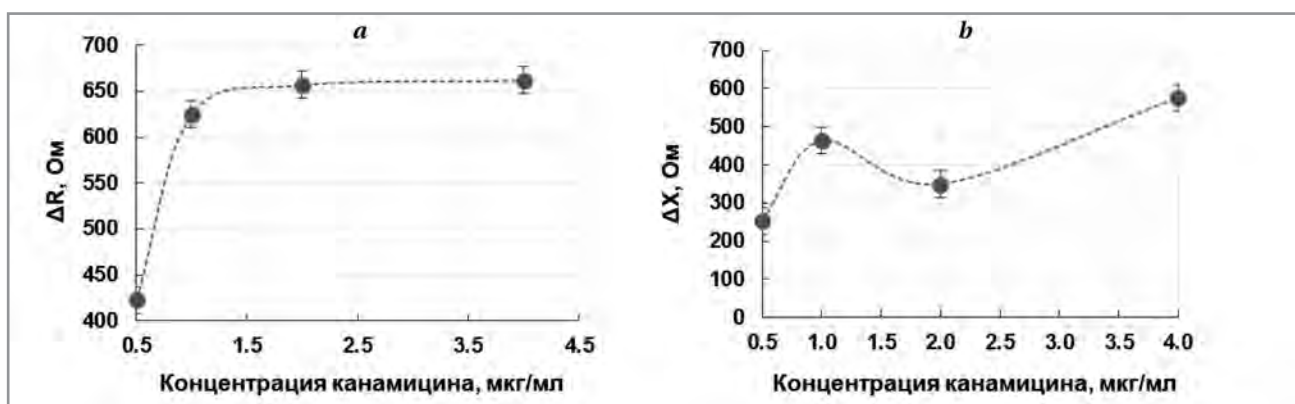


Рис. 3. Зависимости изменения реальной ΔR (a) и мнимой ΔX (b) частей электрического импеданса на частоте 6,5 МГц от концентрации канамицина, добавляемого в бактериальную суспензию.

Fig. 3. Dependences of changes in the real ΔR (a) and imaginary ΔX (b) parts of the electrical impedance at a frequency of 6.5 MHz on the concentration of kanamycin added to the bacterial suspension.

вблизи резонансной частоты от концентрации канамицина. Из данных, представленных на рис. 3а, видно, что с увеличением концентрации антибиотика изменение реальной части импеданса быстро растёт при увеличении концентрации с 0,5 до 1 мкг/мл. Затем рост замедляется и ΔR достигает насыщения при концентрации канамицина 4 мкг/мл. Что касается мнимой части электрического импеданса, то её изменение ΔX растёт с увеличением концентрации канамицина и достигает максимального значения для концентрации антибиотика 4 мкг/мл. Такая зависимость изменения величины регистрируемого сигнала обусловлена, вероятно, механизмом действия антибиотика. Известно, что механизм антимикробного действия канамицина связан с подавлением белкового синтеза на стадии переноса аминокислот от аминоацил-тРНК на рибосомы с последующим угнетением синтеза нуклеиновых кислот и нарушением образования клеточной стенки.

Канамицин способствует удержанию на рибосоме аминоацил-тРНК, не соответствующих кодону, установленному в А-участке рибосомы. В результате такого ложного кодирования синтезируются неправильные полипептиды с большим количеством ошибок, что и приводит к цитотоксическому (бактерицидному) эффекту канамицина на клетки [21]. Проникновение аминогликозидов через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий через пориновые каналы вызывает частичную деструкцию мембраны и усиление проникновения аминогликозидов через этот барьер. Таким образом, изменение регистрируемого сигнала датчика при действии канамицина, возможно, обусловлено частичной деструкцией мембраны клеток, вследствие чего содержимое клетки проникает в среду измерения и увеличивает её проводимость. Именно это увеличение проводимости и фиксируется датчиком в виде изменения реальной и мнимой частей электрического импеданса.

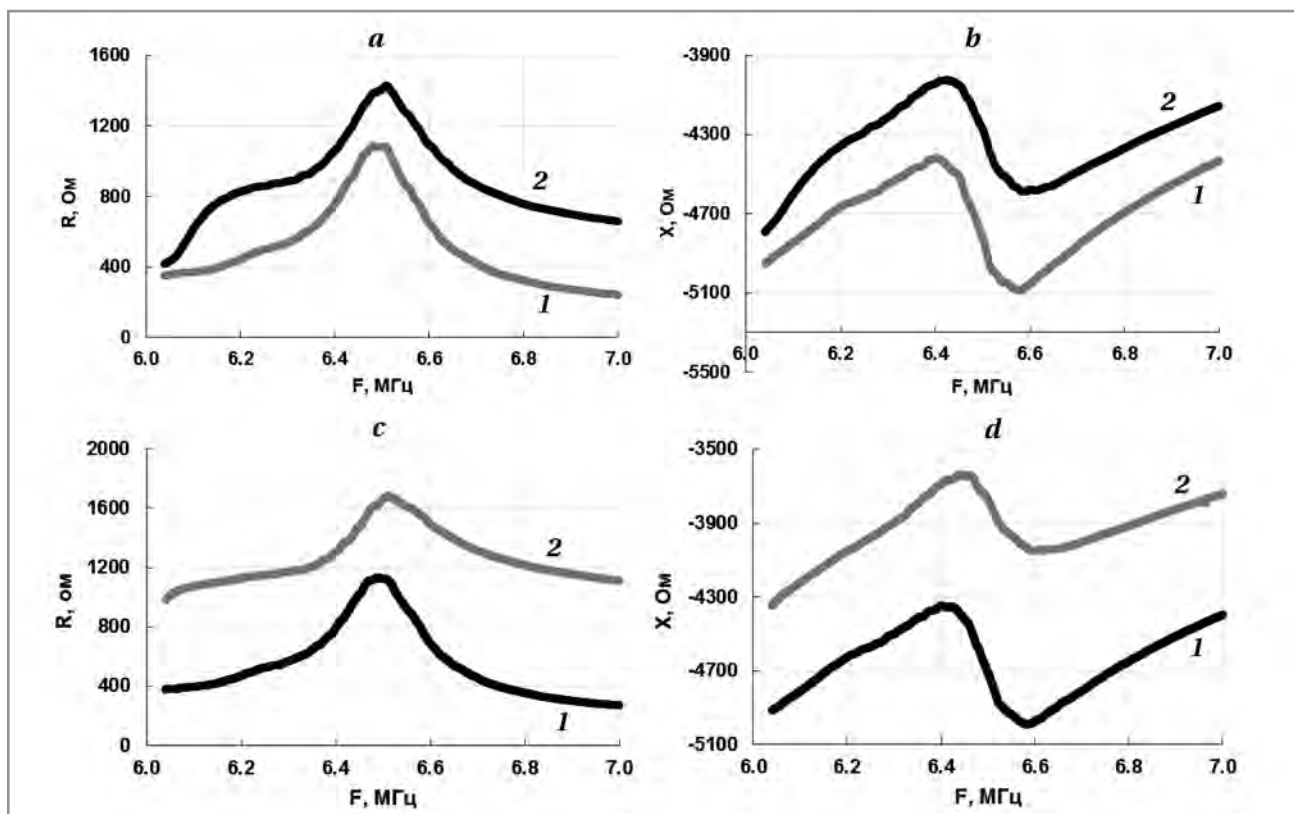


Рис. 4. Частотные зависимости реальной R (a, c) и мнимой X (b, d) частей электрического импеданса для суспензии клеток *E.coli* штаммов XL-1 (a, b) и B-878 (c, d) до (1) и после (2) воздействия канамицина.
Fig. 4. Frequency dependences of the real R (a, c) and imaginary X (b, d) parts of the electrical impedance for suspension of *E.coli* cells of strains XL-1 (a, b) and B-878 (b, d) before (1) and after (2) exposure to kanamycin.

Были проведены исследования с другими штаммами XL-1 и B-878, являющимися чувствительным к канамицину. Поскольку при проведении предыдущих исследований зафиксировано максимальное значение ΔR и ΔX при концентрации канамицина 4 мкг/мл, в дальнейших исследованиях использовали данную концентрацию антибиотика. На рис. 4 представлены результаты изменения регистрируемых параметров датчика при добавлении 4 мкг/мл канамицина к суспензии *E.coli* штаммов XL-1 (рис. 4, a, b) и B-878 (рис. 4, c, d). Видно, что для данных штаммов также зафиксированы значительные изменения реальной и мнимой частей электрического импеданса датчика. На частоте 6,65 МГц, близкой к частоте резонанса, ΔR оказывается равным 418 Ом и 853 Ом для штаммов XL-1 и B-878, соответственно. Изменения ΔX для этих штаммов равны 364 Ом и 837 Ом.

Для проверки предположения о возможности дифференциации чувствительных и резистентных штаммов при воздействии канамицина, проведены исследования с бактериями канамициноустойчивого штамма *E.coli* K-12 (pMMB33), обладающего плазмидой pMMB33, несущей устойчивость к канамицину. Условия эксперимента были аналогичны как и при использовании канамициночувствительных штаммов. Из данных, представленных на рис. 5, a, b видно, что

в используемом диапазоне частот не зафиксировано изменений реальной и мнимой части электрического импеданса датчика. Следовательно, изменение величины регистрируемого сигнала датчика при действии канамицина отличается для чувствительных и резистентных штаммов.

Следует отметить, что такой ориентировочный критерий воздействия канамицина на бактерии, как изменение модуля электрического импеданса резонатора, составляет не менее ~3%. Фактически для определения критерия чувствительности надо принимать во внимание изменение регистрируемого сигнала датчика на величину не менее 3% при воздействии канамицина по сравнению с контролем (клетки без воздействия антибиотика). Также для увеличения надёжности следует учитывать не одну резонансную частоту, а набор частот в определённом диапазоне вблизи резонанса.

Таким образом, регистрируя изменения реальной или мнимой части электрического импеданса суспензии клеток после воздействия на нее канамицина, можно сделать вывод о чувствительности/устойчивости изучаемых бактерий к исследуемому антибиотику. Возможность регистрации воздействия антибиотиков на микробные клетки служит информативным параметром для определения активности препарата и чувствительности к нему бактерий. Поскольку изменение

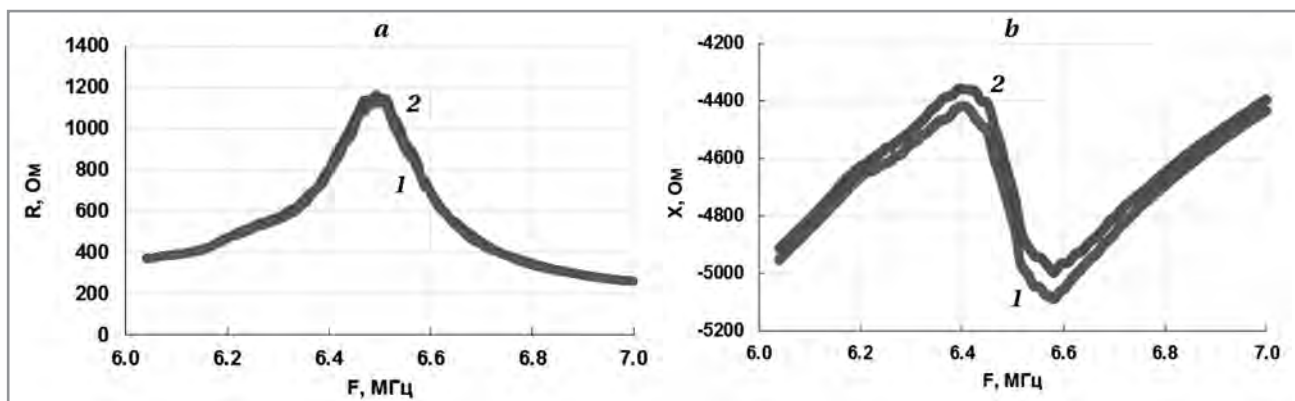


Рис. 5. Частотные зависимости R (a) и мнимой X (b) частей импеданса для суспензии клеток *E.coli* K-12 (pMMB33) до (1) и после (2) воздействия канамицина.

Fig. 5. Frequency dependences of R (a) and imaginary X (b) parts of the impedance for suspension of *E.coli* K-12 (pMMB33) cells before (1) and after (2) exposure to kanamycin.

величины регистрируемого сигнала датчика при действии канамицина отличается для чувствительных и резистентных штаммов, можно рекомендовать сенсорную систему на основе пьезоэлектрического резонатора с поперечным электрическим полем для экспресс-оценки воздействия аминогликозидов на бактерии.

Быстрота измерений с использованием пьезоэлектрических резонаторов с поперечным электрическим полем может привлечь специалистов для лабораторной диагностики антибиотикочувствительности бактерий. Разработанная сенсорная система позволяет проводить исследования при выполнении большого количества анализов, что значительно сокращает время, необходимое для оказания врачебной помощи. Исследование проводится непосредственно в жидкой фазе без иммобилизации компонентов анализа на поверхности пьезоэлектрика. Определение АМВ «в полевых условиях» и по месту оказания медицинской помощи является весьма важным аспектом, который позволит оперативно выбрать антибактериальный препарат и своевременно назначить лечение. С ис-

пользованием существующих стандартных методов и методик для определения АМВ бактерий тратится от 24 до 96 ч и более. Высокая чувствительность сенсора позволяет проводить диагностику АМВ бактерий в режиме реального времени, время проведения анализа составляет ~7–9 мин. Такая сенсорная система может быть полезна не только при определении антибиотикочувствительности бактерий для корректировки лечения, но и во время разработки новых антибактериальных препаратов и анализе восприимчивости бактерий к ним.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного Фонда проект № 22-29-00587.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

Литература/References

- Интернет-ресурс <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=47691#.VmZ00ImLR5w>
- Leung E., Weil D.E., Raviglione M., Nakatani H. World Health Organization World health day antimicrobial resistance technical working group. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2011; 89: 390–392. doi: 10.2471/BLT.11.088435.
- Aslam B., Wang W., Arshad M.I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M.H., Nisar M.A., Alvi R.F., Aslam M.A., Qamar M.U. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. Infect. Drug Resist. 2018; 11: 1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867. eCollection 2018.
- Rooke L.S.J., Smith R.D., Pouwels K.B., Buchanan J., Abel L., Eibich P., Butler C.C., Tan P.S., Sarah Walker A., Robotham J.V. et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. Science 2019; 364: eaau4679. doi: 10.1126/science.aau4679.
- Singh M., Dominy B. The evolution of cefotaxime activity in the TEM β -lactamase. J Mol Biol. 2012; 415:205–220. doi: 10.1016/j.jmb.2011.10.041. Epub 2011 Nov 3.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1. 2013. <http://www.eucast.org>.

- Kasas S., Malovichko A., Villalba M.I., Vela M.E., Yantorno O., Willaert R.G. Nanomotion detection-based rapid antibiotic susceptibility testing. Antibiot. (Basel, Switz.) 2021; 10: 287. doi: 10.3390/antibiotics10030287.
- Venturelli L., Harrold Z.R., Murray A.E., Villalba M.I., Lundin E.M., Dietler G., Kasas S., Foschia R. Nanomechanical bio-sensing for fast and reliable detection of viability and susceptibility of microorganisms. Sensors and Actuators: B. Chemical. 2021; 348: 130650. doi: 10.1016/j.snb.2021.130650.
- Karan Syal, Rafael Iriya, Yunze Yang, Hui Yu, Shaopeng Wang, Shelley E. Haydel, Hong-Yuan Chen, Nongjian Tao. Antimicrobial susceptibility test with plasmonic imaging and tracking of single bacterial motions on nanometer scale. ACS Nano. 2016; 10 (1): 845–852. doi: 10.1021/acsnano.5b05944.
- Gfeller K.Y., Nugaeva N., Hegner M. Rapid biosensor for detection of antibiotic-selective growth of *Escherichia coli*. Appl Environ Microbiol. 2005; 71 (5): 2626–2631. doi: 10.1128/AEM.71.5.2626-2631.2005.
- Maugeri G., Lychko I., Sobral R., Roque A.C.A. Identification and antibiotic-susceptibility profiling of infectious bacterial agents: a review of current and future trends. Biotechnol J. 2019;14(1):e1700750. doi: 10.1002/biot.201700750.
- Reynoso E.C., Laschi S., Palchetti I., Torres E. Advances in antimicrobial resistance monitoring using sensors and biosensors: A review. Chemosensors 2021; 9: 232. doi: 10.3390/chemosensors9080232.

13. Johnson W.L., France D.C., Rentz N.S., Cordell W.T., Walls F.L. Sensing bacterial vibrations and early response to antibiotics with phase noise of a resonant crystal. *Sci Rep.* 2017 Sep 22; 7 (1): 12138. doi: 10.1038/s41598-017-12063-6.
14. Zaitsev B.D., Shikhabudinov A.M., Teplykh A.A., Kuznetsova I.E. Liquid sensor based on a piezoelectric lateral electric field-excited resonator. *Ultrasonics.* 2015; 63: 179–183. doi: 10.1016/j.ultras.2015.07.009.
15. Barenfanger J., Drake C., Kacich G. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing, *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1415–1418. doi: 10.1128/JCM.37.5.1415-1418.1999.
16. Methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Terminology, EUCAST Definitive Document. 1998; 4: 291–296. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00061.x.
17. Guliy O.I., Zaitsev B.D., Borodina I.A., Burygin G.L., Karavaeva O.A., Semyonov A.P. Analysis of the microbial cell-Ab binding in buffer solution by the piezoelectric resonator. *Anal Biochem.* 2018; 554: 53–60. doi: 10.1016/j.jab.2018.05.028.
18. Zaitsev B.D., Kuznetsova I.E., Semyonov A.P., Vasil'ev A.A. New Method of Parasitic Mode Suppression in Lateral-Field-Excited Piezoelectric Resonator. *Tech Phys Lett.* 2011; 37 (6): 503–506. doi: 10.1134/S1063785011060150.
19. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2021. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020'. (EMA/58183/2021)
20. Bongaerts G.P., Kaptijn G.M. Aminoglycoside phosphotransferase-II-mediated amikacin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1981; 20 (3): 344–350. doi: 10.1128/AAC.20.3.344.
21. Salimizand H., Zomorodi A.R., Mansury D., Khakshoor M., Azizi O., Khodaparast S., Baseri Z., Karami P., Zamanlou S. *et al.* Diversity of aminoglycoside modifying enzymes and 16S rRNA methylases in *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis* species in Iran; wide distribution of aadA1 and armA. *Infect Genet Evol.* 2018; 66: 195–199. doi: 10.1016/j.jmeegid.2018.09.028.

Информация об авторах

Гулий Ольга Ивановна — д. б. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФРМ РАН), Саратов, Россия

Зайцев Борис Давыдович — д. ф.-м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов, Россия

Алсовэиди Али Кадхим Мохаммед — аспирант очной формы обучения Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского, Саратов, Россия

Каравеева Ольга Александровна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории биохимии Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов ФИЦ Саратовский научный центр РАН (ИБФРМ РАН), Саратов, Россия

Семёнов Александр Павлович — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов, Россия

Бородина Ирина Анатольевна — к. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории физической акустики Саратовского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН, Саратов, Россия

About the authors

Olga I. Guliy — D. Sc. in Biology, Professor, Leading researcher Biochemistry Laboratory of Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences – Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia

Boris D. Zaitsev — D. Sc. in Physical and Mathematical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Physical Acoustics of the Saratov Branch of the Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov Branch, Saratov, Russia

Ali Kadhim Mohammed Alsowaidi — full-time Ph. D. student, Saratov State University, Saratov, Russia

Olga A. Karavaeva — Ph. D. in Biology, Researcher of Biochemistry Laboratory of Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms of the Russian Academy of Sciences — Subdivision of the Federal State Budgetary Research Institution Saratov Federal Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences (IBPPM RAS), Saratov, Russia

Alexander P. Semyonov — Ph. D. in Physical and Mathematical Sciences, Senior researcher of the Laboratory of Physical Acoustics of the Saratov Branch of the Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov Branch, Saratov, Russia

Irina A. Borodina — Ph. D. in Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Physical Acoustics of the Saratov Branch of the Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Russian Academy of Sciences, Saratov Branch, Saratov, Russia