

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ
И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (литературный обзор)****Баймуратова Г.А.**

Медицинский институт Каракалпакстана

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8370278>

Аннотация. Появление множественной лекарственной устойчивости к более широкому спектру антибиотиков у большего числа патогенных бактерий представляет на сегодняшний день серьезную угрозу здоровью человечества.

В статье приведены сведения о мониторинге антибиотикорезистентности (АБР), контролю применения антибиотиков, проведению исследований по антибиотикотерапии, регулярному обеспечению и обмену информацией о возникающей резистентности, пропаганде рационального применения антимикробных препаратов (АП).

Для понимания причин возникновения полирезистентности бактериальных штаммов к антибиотикам необходимо знание механизмов действия антибиотиков, механизмов возникновения устойчивости к отдельным антибиотикам и механизмов накопления и передачи генов устойчивости между бактериями — всем этим проблемам и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: антибиотики, антибактериальная терапия, инфекционные заболевания, ВОЗ, антибиотикорезистентность, чувствительность бактерий.

Abstract. The emergence of multiple drug resistance to a broader spectrum of antibiotics among a larger number of pathogenic bacteria poses a serious threat to human health today.

The article provides information on antibiotic resistance monitoring (ABR), control of antibiotic use, research on antibiotic therapy, regular provision and exchange of information on emerging resistance, and promotion of rational use of antimicrobial agents (AP).

To understand the causes of the emergence of multidrug resistance in bacterial strains to antibiotics, knowledge of antibiotic mechanisms of action, mechanisms of resistance to individual antibiotics, and mechanisms of gene accumulation and transfer of resistance between bacteria is necessary. This review is dedicated to all these issues.

Keywords: antibiotics, antibacterial therapy, infectious diseases, WHO, antibiotic resistance, bacterial susceptibility.

Актуальность. Бесконтрольное и необоснованное использование антибиотиков не только в клинической практике, но и в животноводстве и птицеводстве в качестве факторов роста привело к широкому нарастанию количества штаммов бактерий, устойчивых к различным препаратам [4]. Впервые информацию об устойчивости к антибиотикам по информации из 114 стран удалось получить благодаря реализации стратегии ВОЗ по борьбе с антибиотикорезистентностью (АБР). В докладе (ЕРБ) ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам – глобальная угроза здоровью» от 20 марта 2014 г. [2] даны четкие сведения об устойчивости к антибиотикам резервного ряда, пробелы в системах эпиднадзора и необходимость стандартизированного подхода к наблюдению и мониторингу данной проблемы. За несколько последних десятилетий описано большое количество случаев приобретения устойчивости ранее чувствительными штаммами

бактерий. Так, устойчивость *Staphylococcus aureus* к метициллину была выявлена вскоре после введения этого антибиотика в клиническую практику. К концу 1990-х гг. распространенность MRSA (methicillinresistant *S. aureus*) достигла 30 % среди клинических изолятов по всему миру, тогда же были описаны внеклинические штаммы MRSA [3]. Полирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (Extended Spectrum Beta-Lactamases, или ESBL), были выявлены от Австралии и Южной Азии до Европы и Северной Америки [8].

Несмотря на то, что проблема АБР существует более 60-ти лет, системные мероприятия по её профилактике начаты в 80-х годах 20 века. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) или Международный союз за разумное применение антибиотиков, целью которого является улучшение здоровья людей с помощью образовательных программ и поддержки научных исследований имеет представительства более чем в 90 странах мира [5]. В 1998 г. странами Европейского Союза утверждены «Копенгагенские рекомендации», а Американским обществом микробиологов и рядом ведомств США в 2000 г. разработан «План деятельности общественного здравоохранения по борьбе с антибиотикорезистентностью» [9,32]. С 2000 г. борьба с АБР вышла на мировой уровень и ознаменовалась принятием на Всемирном Дне Резистентности в г. Торонто (Канада) Декларации по борьбе с антимикробной резистентностью [6]. В документе содержались предложения, которые были приняты многими государствами как руководство к действиям.

Кроме того, в последние годы растет число мультирезистентных штаммов микроорганизмов, которые проявляют резистентность одновременно к нескольким антибиотикам разных классов. [12]

В связи с этим вызывает тревогу скорость возникновения устойчивости к новым антибиотикам. Множественная лекарственная устойчивость большого числа патогенных для человека бактерий представляет серьезную опасность общественному здоровью в современном мире [14].

Целью настоящей работы является рассмотрение механизмов развития резистентности к антибиотикам у бактерий. Особое внимание уделяется определению резистентности бактерий к антибиотикам и современные подходы к контролю антибиотикорезистентности.

В связи с поставленной целью в данной статье рассматриваются механизмы действия антимикробных агентов, способы защиты бактерий от антибиотиков, а также механизмы переноса, дающие возможность осуществлять накопление и передачу генов устойчивости. В статье приведены сведения о мониторинге антибиотикорезистентности (АБР), контролю применения антибиотиков, проведению исследований по антибиотикотерапии, регулярному обеспечению и обмену информацией о возникающей резистентности, пропаганде рационального применения антимикробных препаратов (АП).

Обобщенные данные позволяют выявить причины, приводящие к возникновению множественной лекарственной устойчивости у различных бактерий.

Устойчивость бактерий к антибиотикам может быть врожденной и приобретенной. Врожденная устойчивость характеризуется отсутствием у

микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступностью мишени вследствие исходно низкой проницаемости клеточной стенки или ферментативной инактивации антимикробного агента. Такая устойчивость является видоспецифичной для бактерий. Приобретенная устойчивость возникает вследствие отбора микроорганизмов при действии антимикробного средства либо за счет возникновения мутаций хромосомной или плазмидной ДНК, либо путем горизонтального переноса генов устойчивости. Классификацию типов устойчивости можно проводить по группам антибиотиков [7,15,30]. Но так как биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам из разных групп часто одинаковы, то удобной является классификация по механизмам устойчивости, при этом исследователи группируют их по-разному, выделяя от трех до пяти групп [3,11,25].

Разделение на три основные группы представляется наиболее разумным: 1) инактивация и модификация антибиотика; 2) модификация сайта-мишени, замена и защита мишени от действия антибиотика; 3) снижение концентрации антибиотика внутри клетки. Приобретенная устойчивость — штаммо-специфичный признак. Разные бактерии могут обладать разными механизмами устойчивости к одинаковым противомикробным агентам. Таким образом, устойчивость бактерий к антибиотикам может зависеть от бактерии, от агента и от механизма устойчивости [24].

По количеству применяемых в клинике препаратов бета -лактамы наиболее многочисленная группа. Семейство бета -лактамов включает четыре основные группы антимикробных препаратов: пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Эффективность бета -лактамов может снижаться вследствие возникновения к ним устойчивости, наиболее частым механизмом развития которой является продукция бактериями бета –лактамаз [4,18].

Ярким примером устойчивости является гидролиз бета-лактамов антибиотиков бета-лактамазами. Сочетание генов различных бета-лактамаз на мульткопийных плазидах приводит к устойчивости к широкому спектру препаратов, а увеличение продукции этих ферментов может быть связано с мутациями в промоторных и аттенуаторных участках кодирующих их генов [20,27]. Разнообразие бета-лактамаз может говорить о сильном селективном давлении и эффективном отборе генов устойчивости [31]. Описано более десяти генов, кодирующих эти ферменты, у различных как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий из почвенных изолятов, а также из клинических изолятов человеческих патогенов [16].

В качестве примера мутационных модификаций мишеней антибиотиков можно привести мутации в 16S рРНК, обуславливающие устойчивость к тетрациклинам. Замена G1058C способствует нарушению конформации сайта связывания тетрациклинов.

Устойчивость к антибиотикам возрастает в несколько раз при увеличении количества копий мутантных оперонов 16S рРНК или множественных мутаций в одном опероне [13]. Мутации в гене *gpsL* рибосомного бел-ка S12 приводят к высокой стрептомицин-устойчивости. У микобактерий описаны замены в гене 16S рРНК, приводящие к резистентности к амикацину, канамицину, гентамицину, тобрамицину и неомицину, но не стрепто-мицину [38].

Мутации в гене *groB* *Mycobacterium tuberculosis*, кодирующем бета-субъединицу РНК-полимеразы, затрагивают участок связывания рифамицина, но не нарушают работу полимеразы. Более 90 % устойчивых к хинолонам штаммов микобактерий имеют мутации в генах, кодирующих субъединицы гиразы *gyrA* или *gyrB*, при этом наибольшую устойчивость демонстрируют двойные мутанты [36].

Снижение внутриклеточной концентрации антибиотика - это самый распространенный механизм устойчивости к антимикробным агентам. Клеточная стенка грамотрицательных бактерий, как известно, служит естественным барьером для большинства антибиотиков. Однако у бактерий есть и другие способы ограничения доступа антибиотиков в клетку [23,36].

Связи свыше указанными фактами устойчивость бактериальных клеток к антибиотикам может определяться целым рядом генов, кодирующих специфичные белки, разрушающие антибиотики (бета-лактамазы), защищающие мишень действия антибиотика (гены белков RPP), обеспечивающие активный эффлюкс антибиотиков (локус *nar* и другие гены транспортеров). Кроме того, устойчивость может быть связана с мутациями генов, кодирующих мишени действия антибиотиков. Однако сложно представить себе, что все эти многочисленные варианты генов, придающие бактериям устойчивость к нескольким антибиотикам одновременно, могут возникнуть за короткий срок в одном штамме благодаря мутационному процессу [10,21,35].

И наконец, еще один способ передачи чужеродной ДНК — трансформация. При трансформации необ-ходимы высвобождение и стабилизация экстраклеточной ДНК, наличие компетентных клеток и способность стабилизировать полученную ДНК рекомбинацией [6,16,29].

Бактерии нашли другой путь достижения множественной лекарственной устойчивости — разнообразные механизмы горизонтального переноса, позволяющие даже филогенетически отдаленным видам бактерий обмениваться генетической информацией [6,14,38].

Так, например, при изучении микробного пейзажа толстого кишечника при кандидозном носительстве были выявлены сложные взаимоотношения бактерий семейства *Enterobacteriaceae* с грибами рода *Candida*, тесные симбиотические связи между *Candida sp.* и грамположительными кокками. *S. aureus* адгезируется к гифам *C. albicans*, формируя смешанные биопленки, которые обладают повышенной антибиотикоустойчивостью по сравнению с пленками образованными монокультурами. Энтерококки адгезируются на клетках *Candida sp.*, что обеспечивает энтерококкам большие способности к выживанию. [9,22]

Ассоциации *Candida spp.* и грамотрицательных бактерий выявили в 14,3% случаев (только представителей рода *Klebsiella*). *Candida spp.* в ассоциациях со стафилококком были чувствительны к 3 антимикотикам в 100% случаев, в ассоциации со стрептококками к 3 антимикотикам — в 50% случаев, к 2 антимикотикам — в 25% и к одному препарату — в 25%. Все *Candida spp.*, выделенные в ассоциации с клебсиеллами, были чувствительны к 3 препаратам. В результате проведенных исследований показано, что устойчивость грибов в микробных ассоциациях к антимикотическим препаратам не одинакова. [28]

Еще одно глобальное исследование проведено в 92 странах мира, по результатам которого выявлен туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. По данным ВОЗ в 2012 году произошло около 450 000 новых случаев заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, при этом резистентность установлена к 12 АП [21]. Впервые информацию об устойчивости к антибиотикам по информации из 114 стран удалось получить благодаря реализации стратегии ВОЗ по борьбе с АБР. В докладе (ЕРБ) ВОЗ «Устойчивость к антибиотикам – глобальная угроза здоровью» от 20 марта 2014 г. [1,30,33] даны четкие сведения об устойчивости к антибиотикам резервного ряда, пробелы в системах эпиднадзора и необходимость стандартизированного подхода к наблюдению и мониторингу данной проблемы.

Важным признаком нозокомиальных инфекций является природная устойчивость ко многим антибиотикам. Это связано как с тем, что среди почвенных микроорганизмов известно большое количество штаммов — продуцентов антибиотиков, так и с тем, что эти микроорганизмы в большинстве своем имеют плазмиды, способные передавать ген устойчивости к антибактериальным препаратам и детергентам, в связи с чем часто выделяются с рук медицинского персонала. Контаминируя медицинские приборы, эти микроорганизмы образуют микропленки, устойчивые к дезинфектантам. [7,28,34]

Формирование резистентных к антибиотикам биопленок — основная стратегия противодействия грамотрицательных бактерий стрептомицетам. Приобретение резистентности к какому-то антибиотику ведет к изменению реакции бактерии на определенный сигнал. Антибиотикорезистентные мутанты бактерий, также как и исходные чувствительные штаммы, реагируют на данный антибиотик. Но набор транскриптов у них иной, чем у исходных штаммов. Спонтанное приобретение резистентности к тем или иным антибиотикам способствует образованию других бактериальных экотипов [18,37].

Европейское региональное бюро (ЕРБ) ВОЗ основало несколько сетей для отслеживания АБР и сбора стандартизированных данных в странах Европы, а затем инициировало создание аналогичной сети в странах Центральной Азии и Восточной Европы (CAESAR/ Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance) [3,17,21]. Ключевыми направлениями борьбы с АБР являются: мониторинг АБР и строгий контроль применения АП, проведение исследований по антибиотикотерапии, регулярное обеспечение и обмен информацией о возникающей резистентности, пропаганда рационального применения антибиотиков.

Отчеты Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости (European Centre for Disease Prevention and Control) и информация Европейской организацией по контролю использования антибиотиков (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) позволяют увидеть реальную картину роста резистентности к антибиотикам штаммов наиболее распространенных бактерий (www.ecdc.europa.eu). Например, распространение метициллинрезистентных *S. aureus* (Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) [5,19], устойчивость трех из пяти видов малярийных паразитов, поражающих людей: *P. falciparum*, *P. vivax* и *P. malariae*, устойчивости *E. coli* к фторхинолонам. Наглядным примером является вспышка в Индии в 2010 г. пищевых токсикоинфекций, вызванных устойчивым штаммом бактерии *E. coli*-носителем гена

NDM1 (New Delhi metallo- β -lactamase), распространившаяся и на другие страны [17,26]. В Плане мер по контролю за заболеваемостью мультирезистентной гонореей в Европе, опубликованном Европейским центром CDC отмечено, что в 2010 г. в 11 странах мира и 17 странах Европы отмечен рост резистентности к цеффиксиму и зарегистрировано 32 тыс. случаев заболевания гонореей, соответственно, в том числе рост устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным средствам (сульфонамидамы, пенициллины, тетрациклины и хинолины)[17,29]. Обеспечение безопасности пациентов и повышение осведомленности об использовании противомикробных препаратов и устойчивости к ним, является ключевым направлением Европейского стратегического плана действий. Приведем несколько страновых примеров реализации этого стратегического направления. В Таиланде в результате реализации программы «Благоразумное использование антибиотиков» количество назначаемых антибиотиков уменьшилось на 18-46% [28]. Во Вьетнаме была проведена программа, суть которой заключалась в инспектировании работников аптек на предмет соблюдения правил продажи рецептурных препаратов и обучении сотрудников принципам фармакологического лечения основных заболеваний, что позволило значительно уменьшить объем продаж АП для лечения ОРВИ. В Медицинский университет Замбии пересмотрел учебную программу для студентов, включив в нее темы по резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам и рациональному применению лекарств.

Интенсивно растущая антибиотикорезистентность микроорганизмов, способствующая увеличению числа гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений различной локализации и требующая значительных финансовых затрат антибактериальная терапия диктуют необходимость поиска новых эффективных способов и средств воздействия[12], направленных на выявление и ограничение начальных признаков формирования новых механизмов резистентности и проведение мероприятий по ограничению распространения антибиотикорезистентности в госпитальных условиях. [8] Целесообразно расширить круг исследуемых проблем, связанных с распространением антибиотикорезистентных патогенных микроорганизмов в клинике, включив в него процессы, благодаря которым происходит накопление и обмен генов антибиотикорезистентности среди бактерий в природных экосистемах.

Заключение.

Несмотря на усилия, предпринимаемые научно-медицинской общественностью и регуляторными органами здравоохранения, в отношении предотвращения развития устойчивости к антибиотикам, она не уменьшается и приобретает всё новые формы, являясь естественной ответной реакцией микроорганизмов. Если в странах Западной Европы сумели сдержать рост устойчивости некоторых патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяя комплексный подход к лечению, а также действуя в рамках всеохватывающих и надлежащим образом регулируемых систем здравоохранения, то в развивающихся странах, эта проблема является еще достаточно острой.

Помимо множественной лекарственной устойчивости (Multiply Drug Resistance, MDR) к нескольким типам антибиотиков принято выделять устойчивость к широкому спектру антибиотиков (extensively drug-resistant, XDR) и устойчивость ко всем классам антибиотиков (pandrug-resistant, PDR) [73]. Биоинформатический и

метагеномный анализ показал, что большинство генов (если не все прокариотические гены) участвовали в горизонтальном переносе между видами [74]. «Выживание наиболее приспособленных» является следствием огромной генетической пластичности бактериальных патогенов, которая приводит к мутационным адаптациям, приобретению генетического материала или изменению генной экспрессии, придающим устойчивость практически ко всем антибиотикам, доступным в настоящее время в клинической практике.

Во всем мире с целью повышения эффективности и безопасности антибактериальных средств и предотвращения развития антибиотикорезистентности создаются общества и ассоциации, принимаются декларации, разрабатываются образовательные программы по рациональной антибиотикотерапии, открываются и функционируют сертифицированные микробиологические лаборатории. Большую роль в этом процессе играет ВОЗ и организации партнеры, способствовавшие вынесению проблемы АБР на международную арену и инициировавшие создание межконтинентальных сетей.

REFERENCES

1. Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры // Всемирная организация здравоохранения. 2013 г. 130 с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный день здоровья 2011 года. Борьба с лекарственной устойчивостью //ВОЗ, Женева.- 2011. URL: <http://www.who.int/mediacentre> (дата обращения 05.05.2015 г.)
3. Документационный центр ВОЗ // Информационный бюллетень. 2007. С.1-2.
3. 6. Голубовская О.А. - Резистентность к лекарственным средствам - Проблема XXI века // Новости медицины и фармации. - 2011. №4 - С. 20-21.
4. Зуева Л.П. Эпидемиологический мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET // 2004 г. 69 с.
5. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П., Окулич В.К. - Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия // Пути торможения антибиотикорезистентности вестник ВГМУ. -2011. – Т. 13, №2. – С. 70-77.
6. Лысенко В.А., Орлова Е.В., Литвинова Т.И., Бабич М.В. - Практическое значение исследования антибиотикорезистентности // Бюллетень. – 2014. №18. – С. 17-20.
7. Овчинников Р. С. - Этиопатогенез современных инфекций. Часть 2. Резистентность возбудителей к антибиотикам. Госпитальные инфекции. Перспективные средства терапии //VetPharma. -2015, №.3. С. 40-45.
8. Покудина И.О., Шкурат М.А., Батталов Д.В.- Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам // Электронное периодическое издание ЮФУ «Живые и биокосные системы» - 2014 г №10 С.
9. Токаева Б.Т., Кималякова Х.Х., Д.Х. Угушева, Т.С. Шихова – Анализ чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам // Наука и здравоохранение №2 2014 – С. 92-94.

10. Chang HH, Cohen T, Grad YH, et al. Origin and proliferation of multiple-drug resistance in bacterial pathogens. *microbiol mol Biol rev.* 2015;79(1):101-16. doi: 10.1128/MMBR.00039-14.
11. 7. Tassoni R, van der Aart LT, Ubbink M, et al. Structural and functional characterization of the alanine racemase from *Streptomyces coelicolor*A3(2). *Biochem Biophys res Commun.* 2017; 483(1):122-128. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.183.
12. Kang H-K, Park Y. Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action. *J Bacteriol Virol.* 2015;45(2):67. doi: 10.4167/jbv.2015.45.2.67.
13. Konaklieva MI. Molecular Targets of beta-LactamBased Antimicrobials: Beyond the Usual Suspects. *antibiotics (Basel).* 2014;3(2):128-142. doi: 10.3390/antibiotics3020128.
14. Fang P, Yu X, Jeong SJ, et al. Structural basis for full-spectrum inhibition of translational functions on a tRNA synthetase. *nat Commun.* 2015;6:6402. doi: 10.1038/ncomms7402.
15. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, et al. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem.* 2014;395(5):559-575. doi: 10.1515/hsz-2013-0292.
16. Thompson J, O'Connor M, Mills JA, Dahlberg AE. The Protein Synthesis Inhibitors, Oxazolidinones and Chloramphenicol, Cause Extensive Translational Inaccuracy in vivo. *J mol Biol.* 2002;322(2):273-279. doi: 10.1016/s0022-2836(02)00784-2.
17. 17. Prezioso SM, Brown NE, Goldberg JB. Elfamycins: inhibitors of elongation factor-Tu. *mol microbiol.* 2017;106(1):22-34. doi: 10.1111/mmi.13750.
18. Denel-Bobrowska M, Lukawska M, Bukowska B, et al. Molecular mechanism of action of oxazolinoanthracyclines in cells derived from human solid tumors. Part 2. *toxicol In Vitro.* 2018;46:323-334. doi: 10.1016/j.tiv.2017.10.021.
19. Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). *Chem Biol.* 1995;2(9):575-579. doi: 10.1016/1074-5521(95)90120-5.
20. Ma C, Yang X, Lewis PJ. Bacterial Transcription as a Target for Antibacterial Drug Development. *microbiol mol Biol rev.* 2016;80(1):139-160. doi: 10.1128/MMBR.00055-15.
21. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014;53(10):1565-1574. doi: 10.1021/bi5000564.
22. van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, et al. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *microbiol Spectr.* 2018;6(1). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017.
23. Cohen KA, Bishai WR, Pym AS. Molecular Basis of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *microbiol Spectr.* 2014;2(3). doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0036-2013.
24. Andersen JL, He GX, Kakarla P, et al. Multidrug efflux pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens. *Int J Environ res Public Health.* 2015;12(2):1487-1547. doi: 10.3390/ijerph120201487.
25. Slager J, Kjos M, Attaiech L, Veening JW. Antibiotic-induced replication stress triggers bacterial competence by increasing gene dosage near the origin. *Cell.* 2014;157(2):395-406. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.068.

26. Kaushik M, Kumar S, Kapoor RK, et al. Integrons in Enterobacteriaceae: diversity, distribution and epidemiology. *Int J antimicrob agents*. 2018;51(2):167-176. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.10.004.
27. Delavat F, Miyazaki R, Carraro N, et al. The hidden life of integrative and conjugative elements. *fEmS microbiol rev*. 2017;41(4):512-537. doi: 10.1093/femsre/fux008.
28. Caro-Quintero A, Konstantinidis KT. Inter-phylum HGT has shaped the metabolism of many mesophilic and anaerobic bacteria. *ISmE J*. 2015;9(4):958-967. doi: 10.1038/ismej.2014.193.
29. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *microbiol Spectr*. 2016;4(2). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
30. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health.// URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amrreport/en> (дата обращения 17.11.2014).
31. Challenges and Solutions in the Development of New Diagnostic Tests to Combat Antimicrobial Resistance: Report on the Joint EU-US Workshop./Co-organised by the US National Institutes of Health and the European Commission's Directorate for Health Research, 28 - 29 September 2011 European Commission Brussels, Belgium. 13 p.
32. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization./ 2001 (WHO/ CDS/CSR/DRS/2001.2).
33. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report / May 2014. Recommendations for future collaboration between the US and EU. 85 p.
34. Antimicrobial drug resistance: Report by the Secretariat. Sixty-seventh World Health Assembly / 14 March 2014. Provisional agenda item 16.5. A67/39.
35. URL: <http://www.cdc.gov>; <http://ecdc.europa.eu/en/> publication (дата обращения 22.01.2015).
36. National Institutes of Health. "NIH Public Access Policy Details" / National Institutes of Health. Retrieved 30 January 2014. URL: <http://www.nih.gov> (дата обращения 22.01.2015).
37. Sievert D.M., Ricks P., Edwards J.R., Schneider A., PatelJ., SrinivasanA., KallenA., LimbagoB., Fridkin S. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010.//*Infect. Control Hosp. Epidemiol.* - 2013; 34(1): 1-14.
38. Krisantha Weerasuriya, John Stelling, Thomas F O'Brien. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения/ 2010;88:878-878. doi: 10.2471/BLT.10.084236.
39. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infectious Diseases* 2014, URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4) (дата обращения 9.01. 2015).