

# Генетическая обусловленность устойчивости к тяжелым металлам и ее связь с антибиотикорезистентностью у микроорганизмов, в том числе у бактерий рода *Vibrio*

А.В.Евтеев, С.О.Водопьянов

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

В обзоре приведены сведения о воздействии тяжелых металлов, присутствующих в окружающей среде, на микроорганизмы, включая представителей рода *Vibrio*. Гены устойчивости к тяжелым металлам широко представлены в природе и входят в состав плазмид мобильных генетических элементов и профагов, способных к горизонтальному переносу, что создает возможность при благоприятных условиях к приобретению микроорганизмами резистентности к тяжелым металлам. Показано, что устойчивость к тяжелым металлам может быть результатом как хромосомных мутаций, так и приобретения различных генетических элементов. Обобщены данные о связи между резистентностью к тяжелым металлам и устойчивостью к антибиотикам, что, возможно, объясняет существование общих механизмов (корезистентность и перекрестная устойчивость). Чаще всего данное явление описывается локализацией генов устойчивости к тяжелым металлам и антибиотикам на одних и тех же мобильных генетических элементах. Описаны данные по влиянию тяжелых металлов на процесс формирования биопленок и их роли в повышении резистентности к тяжелым металлам. В последнее десятилетие появились первые сведения о приобретении микроорганизмами рода *Vibrio* резистентности к различным металлам, однако этот процесс в отношении возбудителя холеры остается недостаточно изученным.

**Ключевые слова:** *Vibrio* spp., *Vibrio cholerae*, тяжелые металлы, резистентность, плазмиды, мобильные генетические элементы, антибиотики, биопленки

**Для цитирования:** Евтеев А.В., Водопьянов С.О. Генетическая обусловленность устойчивости к тяжелым металлам и ее связь с антибиотикорезистентностью у микроорганизмов, в том числе у бактерий рода *Vibrio*. Бактериология. 2024; 9(3): 97–104. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-97-104

## Genetic conditionality of heavy metals resistance and its relation to antibiotic resistance in microorganisms, including bacteria of the genus *Vibrio*

A.V.Evtsev, S.O.Vodopyanov

Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russian Federation

The review provides information on the effects of heavy metals present in the environment on microorganisms, including representatives of the genus *Vibrio*. Heavy metals resistance genes are widely represented in nature and are part of plasmids of mobile genetic elements and prophages capable of horizontal transfer, which makes it possible, under favorable conditions, for microorganisms to acquire resistance to heavy metals. It has been shown, that resistance to heavy metals can be the result of both chromosomal mutations and the acquisition of various genetic elements. The data on the relationship between heavy metals resistance and antibiotic resistance have been summarized, which may explain the existence of common mechanisms (coresistance and cross-resistance). Most often, this phenomenon is described by localization of heavy metals and antibiotic resistance genes on the same mobile genetic elements. Data on the effect of heavy metals on the formation of biofilms and their role in increasing resistance to heavy metals are described. In the last decade, the first information appeared about the acquisition of resistance to various metals by microorganisms of the genus *Vibrio*, but this process remains insufficiently studied in relation to the causative agent of cholera.

**Key words:** *Vibrio* spp., *Vibrio cholerae*, heavy metals, resistance, plasmids, mobile genetic elements, antibiotics, biofilms

**For citation:** Evtsev A.V., Vodopyanov S.O. Genetic conditionality of heavy metals resistance and its relation to antibiotic resistance in microorganisms, including bacteria of the genus *Vibrio*. Bacteriology. 2024; 9(3): 97–104. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-97-104

### Для корреспонденции:

Евтеев Артём Владимирович, младший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40  
Телефон: (863) 240-9133

Статья поступила 10.01.2024, принята к печати 30.09.2024

### For correspondence:

Artem V. Evtsev, Junior researcher, department of microbiology of cholera and other acute intestinal infections, Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rosпотребнадзор

Address: 117/40 M.Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation  
Phone: (863) 240-9133

The article was received 10.01.2024, accepted for publication 30.09.2024

**Т**яжелые металлы (ТМ) – это группа химических элементов, которые присутствуют в окружающей среде (почва, вода, воздух) и могут оказывать негативное воздействие на человека и другие живые организмы. В последние годы этот термин получил значительное распространение, причем в различных научных и прикладных работах авторы по-разному трактуют его значение [1], учитывая не только химические и физические свойства элементов, но и их биологическую активность и токсичность. Несмотря на то, что некоторые ТМ в допустимых концентрациях играют важную роль для живых организмов, участвуя в различных клеточных процессах, включая производство энергии, репликацию и транскрипцию [2], неконтролируемое загрязнение окружающей среды ТМ может иметь серьезные последствия для здоровья человека.

Контаминация почвы ТМ может представлять риски как для человека, так и для экосистемы посредством прямого попадания, контакта с загрязненной почвой или через пищевую цепочку (почва-растение-человек или почва-растение-животное-человек). При этом чаще всего из числа ТМ обнаруживают хром (Cr), цинк (Zn), кадмий (Cd), медь (Cu), ртуть (Hg), никель (Ni) и свинец (Pb) [3]. Токсичность ТМ зависит от ряда факторов: концентрации, химических свойств и т.д. [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, мышьяк (As), Cd, Pb и Hg входят в число наиболее опасных химических веществ, представляющих глобальную угрозу здоровью населения. Индустриализация и урбанизация увеличили вероятность реализации негативного воздействия на человека ТМ, которые также способны длительно сохраняться в экосистемах [5]. В Бангладеш отмечаются высокие концентрации ТМ в водных объектах, в т.ч. на территориях, где традиционно на протяжении десятилетий регистрируется циркуляция патогенных вибрионов, что вызывает настороженность у специалистов [6].

Характерными загрязнителями воды водоемов территорий Российской Федерации являются фенолы (до 2,3 предельно допустимой концентрации (ПДК)), железо (до 3,4 ПДК), марганец (до 25,9 ПДК), нефтепродукты (до 11,2 ПДК), медь (до 11,0 ПДК), железо (до 10,2 ПДК), цинк (до 1,9 ПДК), никель (до 2,3 ПДК) [7].

На территории Южного федерального округа р. Дон является одной из важнейших водных артерий юга страны и характеризуется загрязнением продуктами промышленной деятельности человека [8]. В составе донных отложений р. Темерник (приток Дона) идентифицированы вещества I и II класса химической опасности (ТМ) [9]. При анализе среднегодового содержания нефтепродуктов в реках Дон и Темерник установлено максимальное превышение ПДК в р. Темерник (например, в 2017 г. в 104,8 раза), что не препятствовало выделению нетоксичных штаммов *Vibrio cholerae* O1 (эпизодически токсичных) и штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139 серогрупп из проб воды в ходе мониторинговых исследований на вибриофлору указанных поверхностных водоемов практически ежегодно [10]. Напротив, наибольший процент этих выделенных штаммов был зарегистрирован в водоемах, где обнаружено значительное превышение ПДК по содержанию нефтепродуктов (в 220 раз) [8]. Нефтяное загрязнение, как правило, дополнительно сопровождается присутствием ТМ. Более 40% земель, загрязненных нефтью, содержит высокие концентрации таких ТМ, как

As, Cd, Cr, Hg, Mo (молибден), Ni, Pb, V (ванадий), Zn [11, 12]. Данные поллютанты попадают в открытые экосистемы в результате производственной деятельности человека. В отличие от органических загрязнителей, они не подвергаются процессам разложения, а лишь перераспределяются между отдельными компонентами природной среды [13, 14]. Мы предполагаем, что холерные вибрионы, обладающие высокой пластичностью генома и адаптационной изменчивостью [15, 16], уже приобрели устойчивость к новому значимому экологическому фактору – нефтепродуктам.

Вместе с тем остается недостаточно изученным влияние, оказываемое ТМ на микроорганизмы. В этой связи, учитывая условия длительного их контакта с ТМ в водных экосистемах, представляет интерес изучение возможного влияния данных веществ на биологические свойства бактерий, в т.ч. на представителей рода *Vibrio*.

**Целью** настоящего обзора является анализ литературных данных о генетической детерминации устойчивости к ТМ и антибиотикорезистентности у различных микроорганизмов, в т.ч. у бактерий рода *Vibrio*.

#### **Генетические факторы устойчивости микроорганизмов к ТМ**

Антибактериальные биоциды и ТМ могут способствовать развитию и поддержанию устойчивости к антибиотикам в бактериальных сообществах. Однако информация о генах, детерминирующих эту устойчивость, включая последовательности генов и их молекулярные функции, разрознена. P.Chandan et al. (2014) на основании результатов секвенирования обобщили и представили информацию о генах устойчивости к металлам и антибактериальным биоцидам в виде базы данных BacMet (<http://bacmet.biomedicine.gu.se>), содержащей сведения о 470 экспериментально подтвержденных генах устойчивости, а также о 25 477 генах потенциальной устойчивости [17].

C.Xu et al. (2018) описали мутантный штамм *Synechocystis* ALE-9.0, который приобрел повышенную устойчивость к Cd (с 4,6 до 9,0 мкМ) посредством 128 непрерывных пассажей в течение 802 дней на питательной среде, содержащей этот металл в разных концентрациях. При этом у данного штамма была установлена перекрестная толерантность к цинку и кобальту, а также более высокая, по сравнению с исходным штаммом, устойчивость к ультрафиолетовому излучению [18].

Путем транспозонного мутагенеза получен штамм *Saccharomyces cerevisiae*, устойчивый к 50 мкМ Pb и 30 мкМ Cd. Мутант рос быстрее дикого (исходного) штамма и показал сниженное, по сравнению с ним, содержание внутриклеточной концентрации активных форм кислорода при воздействии Pb и Cd. Мутация была локализована в гене *RIM15*. Данный ген известен как один из регуляторных IME2 (индуктор мейоза 2) и представляет собой протеинкиназу, которая относится к семейству PAS. Авторы заключили, что мутация *RIM15* приводит к повышению устойчивости к ТМ за счет активации *MSN4* и *STRE*-опосредованных генов [19].

В ряде случаев гены резистентности к воздействию ТМ локализованы на плаزمидях. У *Staphylococcus aureus* они содержат гены, обеспечивающие устойчивость к неорганической ртути [20].

Плазмиды играют ключевую роль в формировании адаптивности *Acinetobacter* к условиям внешней среды и отличаются по своей структуре в зависимости от образа жизни бактерий-хозяев. В настоящее время бактериальные ассоциации имеют в составе своих геномов плазмиды, которые, в свою очередь, содержат гены устойчивости к широкому спектру современных антибиотиков. Вместе с тем гены устойчивости к ТМ могут находиться в плаزمиде как современных, так и «древних» бактериальных штаммов [21].

Имеются сведения о присутствии плазмид в различных штаммах *Salmonella abortus*, детерминирующих резистентность как к ампициллину, так и к ТМ – As, Cd, Hg и Cr, при элиминации которых бактерии становились чувствительными к противомикробным препаратам [22, 23], а также отмечалась корреляция между устойчивостью к токсическому действию меди и резистентностью к макролидам и гликопептидам. В серии экспериментов удалось перенести плазмиды изолированных от свиней *Enterococcus faecium*, содержащие гены *tcrB* и *ermB*, ответственные за устойчивость к меди и макролидам, восприимчивому реципиенту [22, 24]. Плаزمиды типа IncA/C, содержащая детерминанту устойчивости к ртути (*mer*-оперон) и несколько генов устойчивости к антибиотикам, была выделена из *Aeromonas salmonicida*, изолированных из объектов аквакультуры [22, 25].

Изучение данных секвенирования подтвердило, что генетические элементы в результате множественных процессов рекомбинации приобрели транспозоны, которые могут содержать гены устойчивости к антибиотикам и металлам [22, 26]. Генетический анализ *Salmonella* TyphI выявил сосуществование множества генов устойчивости к антибиотикам и Hg в составе конъюгативной плазмиды pNCM1 [27]. Многие транспозоны, кодирующие устойчивость к антибиотикам у грамотрицательных представителей *Enterobacteriaceae*, принадлежат к подгруппе Tn21 семейства мобильных элементов Tn3. Tn 21 несет оперон устойчивости к ртути (*mer*). Поэтому эффективный механизм горизонтальной передачи генов способствовал широкому распространению устойчивости к антибиотикам и металлам, например, посредством Tn21 и Tn21-подобных транспозонов, содержащих гены устойчивости к Hg и As (мышьяк) [30]. Конъюгативная плаزمиды *E. faecium* содержит транспозон Tnmer1, несущий детерминанты устойчивости к ртути, и ген устойчивости к стрептомицину (*aadK*) [22, 28, 29].

Плазмиды G4 pNC143 обнаружена в пяти изолятах *Listeria monocytogenes*. В ее составе выявлены опероны устойчивости к ртути (*mer*), оперон, предположительно придающий устойчивость к соединениям четвертичного аммония (*qacC*), и транспозон семейства Tn554 с опероном устойчивости к мышьяку (*arsABCD*) [30].

Зарубежными исследователями показано, что устойчивость к серебру, обладающему микробиоцидным действием в низких концентрациях и используемому для лечения ожогов, ран и покрытия катетеров, чтобы замедлить развитие микробной биопленки, обеспечивается плазмидой *Salmonella* pMGH100, обусловленной активностью девяти генов [31].

У холерного вибриона показано наличие систем защиты от чужеродной генетической информации в виде гетерологичных плазмид – оперонов *DdmABC* и *DdmDE*, гены кото-

рых локализованы на двух основных островах патогенности – VPI-2 и VSP-II. Функция *DdmDE* заключается в деградации сравнительно небольших мультикопийных плазмид, а система *DdmABC* элиминирует крупные конъюгативные плазмиды [32]. Поэтому участие конъюгативных плазмид в перспективе обеспечения резистентности холерного вибриона к ТМ представляется маловероятным.

ICE (Integrative Conjugative Elements) представляют собой мобильные генетические элементы, которые опосредуют горизонтальный перенос генов между бактериями [33]. Показано, что они способны кодировать широкий спектр генетической информации, наделяя своих хозяев различными признаками, в т.ч. и устойчивостью к антибиотикам и ТМ [33].

Показано, что добавление меди в почву сельскохозяйственного назначения повышает устойчивость к антибиотикам наряду с устойчивостью к меди путем стимулирования горизонтального переноса генов ICE [34]. Гены резистентности к ТМ были идентифицированы в составе ICE *E. faecalis*, *Bacteroides*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus rettgeri* и *Clostridium* spp. [35].

Полногеномное секвенирование и последующий анализ 250 изолятов *L. monocytogenes*, изолированных при изучении молочных ферм, выявил множество мобильных генетических элементов, несущих гены устойчивости к противомикробным препаратам, биоцидам и ТМ [30]. Так, интегративный элемент Tn7101, обнаруженный в изоляте ST155 HC258, содержал гены устойчивости к кадмию (*cadA* и *cadC*) и арсенатредуктазу (*arsC*), а с помощью BLAST идентифицирован вариант Tn7101, содержащий каскад устойчивости к мышьяку из семи генов [30].

Способность *V. cholerae* приобретать ICE-элементы [36, 37] свидетельствует о возможности приобретения устойчивости к ТМ посредством этого механизма, особенно при циркуляции вибрионов в загрязненных ТМ водоемах.

Найденный у *L. monocytogenes* профаг представляет собой геном фага, интегрированный в хромосомную ДНК бактериальных клеток. В случае фаговой индукции происходит синтез частиц фага, иногда захватывающих фрагменты хромосомы хозяина. Хорошо изучен перенос профагом оперона токсинообразования у холерного вибриона. Описаны единичные случаи содержания генов устойчивости к ТМ в составе профагов. Так, изоляты *L. monocytogenes*, идентифицированные на молочных фермах, характеризовались разнообразием мобильных элементов, включая три новые плазмиды, три новых транспозона и новый профаг, несущий гены устойчивости к Cd. В геномах листерий, хранящихся в GenBank, идентифицированы профаги, которые несут гены устойчивости к кадмию (*cadA*), макролидам (*mefA*, *msrD*), тетрациклину (*tetM*) и стрептограмину (*vatA*), встроенные между *rlmCD* и *fosX* [30].

### Влияние ТМ на приобретение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам

Исследователями подтверждена связь между загрязнением окружающей среды ТМ и устойчивостью к антибиотикам, что позволяет предположить, существование общих механизмов, к которым относят корезистентность (разные детерминанты устойчивости присутствуют в одном и том же

генетическом элементе) и перекрестную устойчивость (одна и та же генетическая детерминанта ответственна за устойчивость к антибиотикам и ТМ) [38].

В случае локализации генов устойчивости к ТМ и антибиотикам на одном ICE [39] реципиент в результате генетического переноса при воздействии одного селективного фактора приобретает устойчивость и к другому [22, 40]. Кроме того, повышение экспрессии генов устойчивости к антибиотикам может быть результатом прямого воздействия ТМ. На модели штамма LSJC7, который является грамотрицательным представителем семейства *Enterobacteriaceae* порядка *Enterobacteriales* класса *Gammaproteobacteria*, показано, что воздействие мышьяка повышает экспрессию гена множественной лекарственной устойчивости к антибиотикам *emrD* и гена устойчивости к тетрациклину *tet34* [20, 39]. Кроме того, экспрессия *soxS*, универсального белка-регулятора, управляющего насосом множественного оттока лекарств *acrAB* у *Escherichia coli* и *Salmonella* spp., повышается в ответ на воздействие окислительного стресса, вызванного ТМ, такими как Cd, Cu и Cr [22, 41]. Cd и Cu также могут подавлять регуляторный оперон множественной устойчивости к антибиотикам *marRAB* как у *Salmonella* spp., так и у *E. coli* [42, 43].

#### **Значение устойчивости к ТМ у различных микроорганизмов в процессе формирования биопленок**

Биопленки представляют собой микробные сообщества, состоящие из микроорганизмов и внеклеточного матрикса, и являются одним из способов выживания микроорганизмов при воздействии неблагоприятных условий. Влияние ТМ можно рассматривать как частный случай экстремальных факторов, в т.ч. они активируют выработку планктонными клетками компонентов, способствующих клеточной адгезии и образованию биопленок [38].

Проведены исследования индукции образования биопленки за счет выработки внеклеточных полимеров при воздействии ТМ на *Phormidium* и *Pseudomonas* [44]. Показано присутствие микроорганизмов в виде биопленок в загрязненном металлами иле [45], а с помощью сканирующей электронной микроскопии содержимого биореакторов, предназначенных для очистки промышленных стоков, содержащих ртуть, – наличие биопленок, состоящих из монослоя ртутьвосстанавливающих бактерий [46].

Исследование влияния серебра в наночастицах на жизнеспособность, биопленкообразование и экспрессию генов оперона *icaADBC* и гена *icaR* у штаммов *Staphylococcus epidermidis* показало, что жизнеспособность всех испытуемых штаммов снижалась при его концентрации 5 мкг/мл, а способность к образованию биопленки – при 3 мкг/мл. Экспрессия генов оперона *icaADBC* и *icaR* варьировала в зависимости от способности штамма образовывать биопленку. Низкие концентрации наночастиц серебра вызвали повышенное образование биопленки, однако при высоких концентрациях такого эффекта не наблюдалось. Полученные авторами данные подтверждают антибактериальные свойства частиц наносеребра [47].

Исследование по изучению воздействия Cu, Pb и Zn на биопленку и планктонную форму *P. aeruginosa* продемонстрировало, что клетки в составе биопленки в 2–600 раз более

устойчивы к воздействию ТМ по сравнению с планктонной формой. Внешняя часть биопленки погибала после воздействия повышенных концентраций меди, а большинство живых клеток находилось вблизи субстрата, что можно объяснить способностью внеклеточных полимеров биопленки связывать ТМ и замедлять их диффузию внутри биопленки [48].

Сравнительный анализ биопленочных и планктонных культур *E. coli* JM109, *S. aureus* ATCC 29213 и *P. aeruginosa* ATCC 27853 продемонстрировал, что культуры в составе биопленок в 2–64 раза устойчивее, чем планктонная форма, а сочетанное воздействие нескольких металлов приводило к гибели планктонных и биопленочных культур большинства изученных комбинаций [49].

Для оценки воздействия Cd на образование биопленок *S. epidermidis* (ATCC 35984) бактерии культивировали в присутствии различных концентраций (0–50 мкМ) Cd. Концентрации Cd 1,56 и 3,13 мкМ стимулировали образование биопленок *S. epidermidis*, но ингибировали этот процесс при повышении до 6,25 мкМ. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия продемонстрировала увеличение толщины биопленки после воздействия 1,56 или 3,13 мкМ Cd соответственно до 23 и 22 мкм по сравнению с 17,8 мкм в контроле. Количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени показала повышение активности генов *atfE*, *embp*, *aap*, *icaA* и *icaB* после воздействия 3,13 мкМ Cd. Эти результаты показывают, что Cd в низких субтоксичных концентрациях, не влияющих на жизнеспособность бактерий, действует как индуктор образования биопленки *S. epidermidis* [50].

На территориях, загрязненных ТМ, выделено 15 штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, у которых была изучена резистентность к воздействию ТМ (Cd, Cr, Pb и Ni). Способность изолированного штамма *Enterobacter cloacae* MC9 образовывать биопленки существенно снижалась при концентрации Cd, Cr, Pb и Ni в 200 мкг/мл на 73, 64, 51 и 42% соответственно по сравнению с контролем [51].

Изучение антимикробной активности нанокомпозитов Ag, Cu и Zn проводили и на холерных вибрионах: на границе фаз жидкость/воздух (пелликулярная биопленка) и жидкость / твердая поверхность (поверхностно-прикрепленная). Показано, что только нанокомпозит, содержащий Ag, был более чем в 2 раза токсичен для планктонных клеток *V. cholerae*, чем для клеток, прикрепленных к твердой фазе [52].

При воздействии наночастиц Ag и Zn на холерный вибрион и энтеротоксигенную кишечную палочку показано, что наночастицы Zn обладали более высокой эффективностью, а сублетальные концентрации изученных компонентов приводили к усилению образования биопленок *V. cholerae* [53].

Эффективность наночастиц оксида цинка в отношении холерного вибриона была исследована на модели представителей двух биотипов: классического и El Tor. Установлено, что штамм *V. cholerae* El Tor более чувствителен, как в планктонной, так и в биопленочной форме [54].

Таким образом, воздействие ТМ является сложным и многофакторным процессом, который в ряде случаев способен индуцировать формирование биопленки, помогает бактериям выживать в неблагоприятных условиях [55], что определяет перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

### Влияние ТМ на представителей рода *Vibrio*

На сегодняшний день толерантность к ТМ у микроорганизмов рода *Vibrio* изучена мало. Однако активное использование аквакультуры, а также воды содержащей промышленные загрязнители (например, ТМ), способствовало появлению интереса у исследователей к изучению *Vibrio parahaemolyticus* как агента, наносящего экономический ущерб.

Исследование на семи штаммах *V. parahaemolyticus*, устойчивых к Со и Си, продемонстрировало, что предварительная обработка вибрионов этими металлами вела к повышенной устойчивости к канамицину, стрептомицину, тетрациклину и гентамицину, и наоборот – предварительная обработка противомикробными препаратами повышала толерантность к ТМ [56].

Так, среди 112 штаммов *V. parahaemolyticus*, выделенных из тихоокеанской скумбрии, была выявлена устойчивость к восьми ТМ – Cd, Pb, Cu, Zn, Co, Ni, Mn и Cr. В общей сложности 18,75% штаммов были чувствительны ко всем ТМ, в то время как 3,57% штаммов проявляли устойчивость ко всем ТМ, за исключением Cr [57].

В другом исследовании у 208 отобранных штаммов *V. parahaemolyticus*, изолированных из 10 видов ракообразных и моллюсков, устойчивость к ТМ варьировала в зависимости от источника их выделения. Штаммы, выделенные из *Litopenaeus vannamei* и *Busycon canaliculatus*, были устойчивы к восьми ТМ, тогда как изоляты, выделенные из *Procambarus clarkii* и *Tegillarca granosa*, были менее устойчивы. Культуры, выделенные из *Haliotis discus hannai*, *Marsupenaeus japonicus* и *L. vannamei*, были толерантны к Cu, Pb и Cd соответственно. Также наблюдалась толерантность к Cr и Hg. Кроме того, некоторые изоляты были устойчивы к Ni [58].

У штамма *V. parahaemolyticus* MDR N10-18, полученного из *Ostrea gigas Thunberg*, выявлена высокая толерантность к Cd и Zn. Рост был ингибирован в присутствии 50 мкг/мл Cd, при этом отмечено изменение проницаемости и гидрофобности поверхности клеток [59].

Изучение 59 штаммов *V. parahaemolyticus*, изолированных в 2016 г. в районах добычи моллюсков у западного побережья Кореи, показало, что большинство из них проявляли устойчивость к Ва (98,3%), Со (28,8%), Cd (16,9%) и Си (13,6%). Интересно, что толерантность к ТМ преобладала у штаммов *V. parahaemolyticus* с более чем двумя фенотипами устойчивости к антибиотикам [60].

В аналогичном исследовании 22 штаммов *V. anguillarum*, выделенных из кефали, выращенной на нескольких рыбных фермах Южной Кореи, установлено, что все изоляты были устойчивы к оксациллину, тикарциллину, стрептомицину и ципрофлоксацину (высокая частота встречаемости генов устойчивости *qnrS* (95,5%), *qnrB* (86,4%) и *StrAB* (27,3%)). При этом 40,9% изолятов были толерантны к Cd, что, по мнению авторов, могло быть связано с наличием у 86,4% штаммов гена устойчивости к ТМ *czcA* [61].

Изоляты *V. cholerae*, полученные из вод устья реки Янцзы в Шанхае, Китай, проявили высокий уровень толерантности к Hg, Cd, Cu, Pb [62].

Из 400 штаммов *V. cholerae*, выделенных из четырех видов пресноводных рыб, 198, 121 и 48 изолятов были устойчивы к Hg, Zn и Pb соответственно. В этом исследова-

нии 96 холерных вибрионов имели устойчивость к двум или более ТМ, а один изолят – к 4 из 8. Напротив, все изоляты были неустойчивы к  $Cu^{2+}$  и Mn. Полученные данные позволяют предположить, что изоляты *V. cholerae* от четырех видов рыб имели разный характер толерантности к ТМ [63].

При изучении толерантности к Cd, Cr, Cu, Pb, Hg, Ni, Mn и Zn у 370 штаммов *V. cholerae*, выделенных из 12 различных морепродуктов, в качестве контроля были использованы штаммы *E. coli* ATCC25922 и K12. Среди изолятов наблюдалась высокая частота толерантности к ТМ Hg (69,5%), Ni (32,4%) и Cd (30,8%). 17,4% культур были устойчивы к трем или четырем ТМ [64].

Присутствие токсичного арсената ( $As^{5+}$ ) в окружающей среде привело к формированию механизмов устойчивости. Детоксикация  $As^{5+}$  бактериями основана на восстановлении до арсенита  $As^{3+}$  с помощью продукта гена *arsC* с последующим экспортом  $As^{3+}$  при участии *rsB*. Однако этот процесс у патогенных микроорганизмов остается в значительной степени малоизученным. В 2022 г. проведено исследование с целью изучения толерантности энтеропатогенных бактерий к мышьяку. Поскольку для возбудителя холеры Бангладеш и Индия являются эндемичными регионами, где концентрации  $As^{5+}$  в воде и почве являются самыми высокими в мире [65], устойчивость *V. cholerae* к  $As^{5+}$  могла возникнуть в процессе адаптации возбудителя, которая позволила существовать в средах с высокой концентрацией данного металла [65]. Было установлено, что возбудитель холеры способен расти на средах с добавлением супрафизиологических (30 мМ) концентраций арсената  $As^{5+}$ . При этом данный уровень устойчивости не был характерен для других кишечных патогенов человека, поскольку даже более низкая концентрация  $As^{5+}$  (10 мМ) приводила к частичному или полному ингибированию роста *S. enterica*, *Citrobacter rodentium*, *Yersinia pseudotuberculosis*, энтерогеморрагической *E. coli* (ЕНЕС) и *Shigella flexneri*. Столь высокий уровень устойчивости вибрионов к мышьяку опосредован альтернативным путем метаболизма через активность арсеникум-индуцируемого оперона VC1068-1071, кодирующего арсенатный репрессор *ArsR*, альтернативную глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, предполагаемую фосфатазу и ген-переносчик. Проведенная оценка протеома у *V. cholerae* при воздействии  $As^{5+}$  показала активацию небольшого количества белков. Это доказывает, что адаптация к  $As^{5+}$  может не требовать глобальной перестройки генома. Данная работа является одной из первых, демонстрирующих факт эволюционного ответа *V. cholerae* на изменение экологических факторов [63].

Анализ данных литературы о влиянии различных ТМ на микроорганизмы рода *Vibrio* показал некоторое расхождение результатов определения резистентности к ТМ. Например, действующая концентрация Cd, наиболее изученного ТМ, варьирует у различных авторов от 400 до 50 мкг/мл. Возможно, подобные расхождения обусловлены отсутствием стандартизированной методики определения минимальной ингибирующей концентрации. Очевидно, необходимо создание контрольных охарактеризованных штаммов, выступающих в качестве стандартных образцов [63].

В ходе расшифровки механизма резистентности к токсическому воздействию Pb, Zn, Ni на модели трех штаммов холерного вибриона при сравнительном секретомном и про-

теомном анализе выявлены общие механизмы клеточной защиты, которые заключались в активации насосов оттока транспортеров RND и ABC, повышенной экспрессии глутатионпероксидазы, синтезе экзогенного полисахарида как внеклеточного биосорбента. Кроме того, выявлен ряд межштаммовых различий: у одних штаммов воздействие Pb индуцировало биосинтез гидрофобных аминокислот, у других Cd индуцировал накопления таурина, у третьих Zn стимулировал экспрессию белка и биосинтеза тиамин, а Ni запускал экспрессию T6SS-ассоциированных белков [66].

### Заключение

Таким образом, ТМ, присутствующие во внешней среде, представляют экологически значимый фактор, способный вызывать существенное изменение различных свойств микроорганизмов. Имеющиеся в литературе сведения о связи резистентности к ТМ и устойчивости к антибиотикам, свидетельствуют не только об актуальности таких исследований, но и о новых возможностях в вопросе преодоления этой резистентности. Работы последнего десятилетия подтверждают распространение фенотипа устойчивости к ТМ и у микроорганизмов рода *Vibrio*. Однако полученных данных недостаточно для оценки возможного влияния данного процесса на бактерии рода *Vibrio*, в т.ч. и холерный вибрион. Расшифровка молекулярных механизмов, которые лежат в основе возникновения устойчивости у холерного вибриона к ТМ и сопутствующего появления множественной лекарственной устойчивости, остается в центре внимания специалистов и требует проведения дальнейших экспериментальных исследований.

### Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования.

### Financing

The work was carried out within the framework of budgetary financing.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Литература / References

1. Теплая ГА. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы). Астраханский вестник экологического образования. 2013;1(23):182-192. / Teplaya GA. Heavy metals as a factor of environmental pollution (literature review). Astrakhan Bulletin of Environmental Education. 2013;1(23):182-192. (In Russian).
2. Becker KW, Skaar EP. Metal limitation and toxicity at the interface between host and pathogen. FEMS Microbiol Rev. 2014 Nov;38(6):1235-49. DOI: 10.1111/1574-6976.12087
3. Wuana RA, Okieimen FE. Heavy metals in contaminated soils: a review of sources, chemistry, risks and best available strategies for remediation. International Scholarly Research Notices, 2011.
4. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. Exp Suppl. 2012;101:133-64. DOI: 10.1007/978-3-7643-8340-4\_6
5. Chen R, Tu H, Chen T. Potential Application of Living Microorganisms in the Detoxification of Heavy Metals. Foods. 2022 Jun 27;11(13):1905. DOI: 10.3390/foods11131905
6. Sandhi A, Yu C, Rahman MM, Amin MN. Arsenic in the water and agricultural crop production system: Bangladesh perspectives. Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Jul;29(34):51354-51366. DOI: 10.1007/s11356-022-20880-0
7. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. / State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. (In Russian).
8. Левченко ДА, Меньшикова ЕА, Курбатова ЕМ, Титова СВ, Кругликов ВД, Архангельская ИВ, и др. Влияние гидрохимических показателей воды рек Дон и Темерник на обнаружение холерных вибрионов. Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А.Овчинникова. 2019;15(3):25-31. / Levchenko, DA, Menshikova EA, Kurbatova EM, Titova SV, Kruglikov VD, Arkhangel'skaya IV, et al. The influence of hydrochemical parameters of the water of the Don and Temernik rivers on the detection of cholera vibriions. Bulletin of Biotechnology and Physico-Chemical Biology n.a. Y.U.Ovchinnikov. 2019;15(3):25-31. (In Russian).
9. Кленова ИА, Шульга ТГ. Технология очистки реки Темерник. Инженерный вестник Дона. 2018;1(48):118. / Klenova IA, Shulga TG. The technology of cleaning the Temernik River. Engineering Bulletin of the Don. 2018;1(48):118. (In Russian).
10. Москвитина ЭА, Тюленева ЕГ, Кругликов ВД, Титова СВ, Водопьянов АС, Куриленко МЛ, и др. Холера: оценка эпидемиологической обстановки в мире и России в 2008–2017 гг. Прогноз на 2018 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2018;1:36-43. / Moskvitina EA, Tyuleneva EG, Kruglikov VD, Titova SV, Vodopyanov AS, Kurylenko ML, et al. Cholera: assessment of the epidemiological situation in the world and Russia in 2008–2017. Forecast for 2018. Problems of Especially Dangerous Infections. 2018;1:36-43. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-36-43 (In Russian).
11. Kovalick W. Perspectives on risks of soil pollution and experience with innovative remediation technologies. Strategies 2000. Proc. W. Congr. Chem. Eng. 4th; 1991;282.
12. Gondal MA, Hussain T, Yamani ZH, Baig MA. Detection of heavy metals in Arabian crude oil residue using laser induced breakdown spectroscopy. Talanta. 2006 Jul 15;69(5):1072-8. DOI: 10.1016/j.talanta.2005.11.023
13. Semple KT, Morriss AWJ, Paton GI. Bioavailability of hydrophobic organic contaminants in soils: fundamental concepts and techniques for analysis. European Journal of Soil Science. 2003;54(4):809-818.
14. Landrigan PJ, Raps H, Cropper M, Bald C, Brunner M, Canonizado EM, et al. The Minderoo-Monaco Commission on Plastics and Human Health. Ann Glob Health. 2023 Mar 21;89(1):23. DOI: 10.5334/aogh.4056
15. Escudero JA, Mazel D. Genomic Plasticity of *Vibrio cholerae*. Int Microbiol. 2017 Sep; 20(3):138-148. DOI: 10.2436/20.1501.01.295
16. Cava F. Biology of *Vibrio cholera*. Editorial overview. Int Microbiol. 2017 Sep; 20(3):105. DOI: 10.2436/20.1501.01.290
17. Pal C, Bengtsson-Palme J, Rensing C, Kristiansson E, Larsson DG. BacMet: antibacterial biocide and metal resistance genes database. Nucleic Acids Res. 2014 Jan; 42(Database issue):D737-43. DOI: 10.1093/nar/gkt1252
18. Xu C, Sun T, Li S, Chen L, Zhang W. Adaptive laboratory evolution of cadmium tolerance in *Synechocystis* sp. PCC 6803. Biotechnol Biofuels. 2018 Jul 24;11:205. DOI: 10.1186/s13068-018-1205-x
19. Kim HS. Disruption of RIM15 confers an increased tolerance to heavy metals in *Saccharomyces cerevisiae*. Biotechnol Lett. 2020 Jul;42(7):1193-1202. DOI: 10.1007/s10529-020-02884-3

20. Weiss AA, Murphy SD, Silver S. Mercury and organomercurial resistances determined by plasmids in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1977 Oct;132(1):197-208. DOI: 10.1128/jb.132.1.197-208.1977
21. Maslova O, Mindlin S, Beletsky A, Mardanov A, Petrova M. Plasmids as Key Players in *Acinetobacter* Adaptation. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 17;23(18):10893. DOI: 10.3390/ijms231810893
22. Vats P, Kaur UJ, Rishi P. Heavy metal-induced selection and proliferation of antibiotic resistance: A review. *J Appl Microbiol.* 2022 Jun;132(6):4058-4076. DOI: 10.1111/jam.15492
23. Ghosh A, Singh A, Ramteke PW, Singh VP. Characterization of large plasmids encoding resistance to toxic heavy metals in *Salmonella abortus equi*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 May 27;272(1):6-11. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2727
24. Hasman H, Aarestrup FM. *tcrB*, a gene conferring transferable copper resistance in *Enterococcus faecium*: occurrence, transferability, and linkage to macrolide and glycopeptide resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 May;46(5):1410-6. DOI: 10.1128/AAC.46.5.1410-1416.2002
25. McIntosh D, Cunningham M, Ji B, Fekete FA, Parry EM, Clark SE, et al. Transferable, multiple antibiotic and mercury resistance in Atlantic Canadian isolates of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* is associated with carriage of an IncA/C plasmid similar to the *Salmonella enterica* plasmid pSN254. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1221-8. DOI: 10.1093/jac/dkn123
26. Dennis JJ. The evolution of IncP catabolic plasmids. *Curr Opin Biotechnol.* 2005 Jun;16(3):291-8. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.04.002
27. Parkhill J, Dougan G, James KD, Thomson NR, Pickard D, Wain J, et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature.* 2001 Oct 25;413(6858):848-52. DOI: 10.1038/35101607
28. Liebert CA, Hall RM, Summers AO. Transposon Tn21, flagship of the floating genome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1999 Sep;63(3):507-22. DOI: 10.1128/MMBR.63.3.507-522.1999
29. Davis IJ, Roberts AP, Ready D, Richards H, Wilson M, Mullany P. Linkage of a novel mercury resistance operon with streptomycin resistance on a conjugative plasmid in *Enterococcus faecium*. *Plasmid.* 2005 Jul;54(1):26-38. DOI: 10.1016/j.plasmid.2004.10.004
30. Castro H, Douillard FP, Korkeala H, Lindström M. Mobile Elements Harboring Heavy Metal and Bacitracin Resistance Genes Are Common among *Listeria monocytogenes* Strains Persisting on Dairy Farms. *mSphere.* 2021 Aug 25;6(4):e0038321. DOI: 10.1128/mSphere.00383-21
31. Silver S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev.* 2003 Jun;27(2-3):341-53. DOI: 10.1016/S0168-6445(03)00047-0
32. Jaskólska M, Adams DW, Blokesch M. Two defence systems eliminate plasmids from seventh pandemic *Vibrio cholerae*. *Nature.* 2022 Apr;604(7905):323-329. DOI: 10.1038/s41586-022-04546-y
33. Wozniak RA, Waldor MK. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nat Rev Microbiol.* 2010 Aug;8(8):552-63. DOI: 10.1038/nrmicro2382
34. Berg J, Thorsen MK, Holm PE, Jensen J, Nybroe O, Brandt KK. Cu exposure under field conditions coselects for antibiotic resistance as determined by a novel cultivation-independent bacterial community tolerance assay. *Environ Sci Technol.* 2010 Nov 15;44(22):8724-8. DOI: 10.1021/es101798r
35. Johnson CM, Grossman AD. Integrative and Conjugative Elements (ICEs): What They Do and How They Work. *Annu Rev Genet.* 2015;49:577-601. DOI: 10.1146/annurev-genet-112414-055018
36. Waldor MK, Tschäpe H, Mekalanos JJ. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J Bacteriol.* 1996 Jul;178(14):4157-65. DOI: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996
37. Mutreja A, Kim DW, Thomson NR, Connor TR, Lee JH, Kariuki S, et al. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature.* 2011 Aug 24;477(7365):462-5. DOI: 10.1038/nature10392
38. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol.* 2006 Apr;14(4):176-82. DOI: 10.1016/j.tim.2006.02.006
39. Chen S, Li X, Sun G, Zhang Y, Su J, Ye J. Heavy Metal Induced Antibiotic Resistance in Bacterium LSJC7. *Int J Mol Sci.* 2015 Sep 29;16(10):23390-404. DOI: 10.3390/ijms161023390
40. Gómez-Sanz E, Kadlec K, Feßler AT, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S. Novel erm(T)-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3275-82. DOI: 10.1128/AAC.00171-13
41. Kaur UJ, Chopra A, Preet S, Raj K, Kondepudi KK, Gupta V, et al. Potential of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, an efflux pump inhibitor against cadmium-induced multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi as an adjunct to antibiotics. *Braz J Microbiol.* 2021 Sep;52(3):1303-1313. DOI: 10.1007/s42770-021-00492-5
42. Hao Z, Lou H, Zhu R, Zhu J, Zhang D, Zhao BS, et al. The multiple antibiotic resistance regulator MarR is a copper sensor in *Escherichia coli*. *Nat Chem Biol.* 2014 Jan;10(1):21-8. DOI: 10.1038/nchembio.1380
43. Eaves DJ, Ricci V, Piddock LJ. Expression of *acrB*, *acrF*, *acrD*, *marA*, and *soxS* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: role in multiple antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Apr;48(4):1145-50. DOI: 10.1128/AAC.48.4.1145-1150.2004
44. García-Meza JV, Barrangue C, Admiraal W. Biofilm formation by algae as a mechanism for surviving on mine tailings. *Environ Toxicol Chem.* 2005 Mar;24(3):573-81. DOI: 10.1897/04-064r.1
45. Wuertz S, Okabe S, Hausner M. Microbial communities and their interactions in biofilm systems: an overview. *Water Sci Technol.* 2004;49(11-12):327-36.
46. Wagner-Döbler I, Lünsdorf H, Lübbelhusen T, von Canstein HF, Li Y. Structure and species composition of mercury-reducing biofilms. *Appl Environ Microbiol.* 2000 Oct;66(10):4559-63. DOI: 10.1128/AEM.66.10.4559-4563.2000
47. Swolana D, Wojtyczka RD. Activity of Silver Nanoparticles against *Staphylococcus* spp. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 13;23(8):4298. DOI: 10.3390/ijms23084298
48. Teitzel GM, Parsek MR. Heavy metal resistance of biofilm and planktonic *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Apr;69(4):2313-20. DOI: 10.1128/AEM.69.4.2313-2320.2003
49. Harrison JJ, Ceri H, Stremick CA, Turner RJ. Biofilm susceptibility to metal toxicity. *Environ Microbiol.* 2004 Dec;6(12):1220-7. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2004.00656.x
50. Wu X, Santos RR, Fink-Gremmels J. Cadmium modulates biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis*. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Mar 4;12(3):2878-94. DOI: 10.3390/ijerph120302878
51. Syed A, Zeyad MT, Shahid M, Elgorban AM, Alkhulaifi MM, Ansari IA. Heavy Metals Induced Modulations in Growth, Physiology, Cellular Viability, and Biofilm Formation of an Identified Bacterial Isolate. *ACS Omega.* 2021 Sep 16;6(38):25076-25088. DOI: 10.1021/acsomega.1c04396
52. Meza-Villegas A, Gallego-Hernández AL, Yildiz FH, Jaime-Acuña OE, Raymond-Herrera O, Huerta-Saquero A. Effect of antimicrobial nanocomposites on *Vibrio cholerae* lifestyles: Pellicle biofilm, planktonic and surface-attached biofilm. *PLoS One.* 2019 Jun 12;14(6):e0217869. DOI: 10.1371/journal.pone.0217869
53. Salem W, Leitner DR, Zingl FG, Schratter G, Prassl R, Goessler W, et al. Antibacterial activity of silver and zinc nanoparticles against *Vibrio cholerae* and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol.* 2015 Jan;305(1):85-95. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.11.005
54. Sarwar S, Chakraborti S, Bera S, Sheikh IA, Hoque KM, Chakraborti P. The antimicrobial activity of ZnO nanoparticles against *Vibrio cholerae*: Variation in response depends on biotype. *Nanomedicine.* 2016 Aug;12(6):1499-509. DOI: 10.1016/j.nano.2016.02.006
55. Zheng D, Yin G, Liu M, Chen C, Jiang Y, Hou L, et al. A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. *Sci Total Environ.* 2021 Jul 10;777:146009. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146009

56. Jo S, Shin C, Shin Y, Kim PH, Park JI, Kim M, et al. Heavy metal and antibiotic co-resistance in *Vibrio parahaemolyticus* isolated from shellfish. *Mar Pollut Bull.* 2020 Jul;156:111246. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2020
57. Fang J, Cheng H, Yu T, Jiang H. Occurrence of Virulence Factors and Antibiotic and Heavy Metal Resistance in *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Pacific Mackerel at Markets in Zhejiang, China. *J Food Prot.* 2020 Aug 1;83(8):1411-1419. DOI: 10.4315/JFP-20-091
58. Hu Q, Chen L. Virulence and Antibiotic and Heavy Metal Resistance of *Vibrio parahaemolyticus* Isolated from Crustaceans and Shellfish in Shanghai, China. *J Food Prot.* 2016 Aug;79(8):1371-7. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-16-031
59. Yu P, Yang L, Wang J, Su C, Qin S, Zeng C, et al. Genomic and Transcriptomic Analysis Reveal Multiple Strategies for the Cadmium Tolerance in *Vibrio parahaemolyticus* N10-18 Isolated from Aquatic Animal *Ostrea gigas* Thunberg. *Foods.* 2022 Nov 23;11(23):3777. DOI: 10.3390/foods11233777
60. Kang CH, Shin Y, Yu H, Kim S, So JS. Antibiotic and heavy-metal resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from oysters in Korea. *Mar Pollut Bull.* 2018 Oct;135:69-74. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2018.07.007
61. Kumarage PM, Majeed S, De Silva LADS, Heo GJ. Detection of virulence, antimicrobial resistance, and heavy metal resistance properties in *Vibrio anguillarum* isolated from mullet (*Mugil cephalus*) cultured in Korea. *Braz J Microbiol.* 2023 Mar;54(1):415-425. DOI: 10.1007/s42770-023-00911-9
62. Song Y, Yu P, Li B, Pan Y, Zhang X, Cong J, et al. The mosaic accessory gene structures of the SXT/R391-like integrative and conjugative elements derived from *Vibrio* spp. isolated from aquatic products and environment in the Yangtze River Estuary, China. *BMC Microbiol.* 2013 Sep 30;13:214. DOI: 10.1186/1471-2180-13-214
63. Xu M, Wu J, Chen L. Virulence, antimicrobial and heavy metal tolerance, and genetic diversity of *Vibrio cholerae* recovered from commonly consumed freshwater fish. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Sep;26(26):27338-27352. DOI: 10.1007/s11356-019-05287-8
64. Fu H, Yu P, Liang W, Kan B, Peng X, Chen L. Virulence, Resistance, and Genomic Fingerprint Traits of *Vibrio cholerae* Isolated from 12 Species of Aquatic Products in Shanghai, China. *Microb Drug Resist.* 2020 Dec;26(12):1526-1539. DOI: 10.1089/mdr.2020.0269
65. Bueno E, Pinedo V, Shinde DD, Mateus A, Typas A, Savitski MM, et al. Transient Glycolytic Complexation of Arsenate Enhances Resistance in the Enteropathogen *Vibrio cholerae*. *mBio.* 2022 Oct 26;13(5):e0165422. DOI: 10.1128/mbio.01654-22
66. Zhang B, Xu J, Sun M, Yu P, Ma Y, Xie L, et al. Comparative secretomic and proteomic analysis reveal multiple defensive strategies developed by *Vibrio cholerae* against the heavy metal (Cd<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, and Zn<sup>2+</sup>) stresses. *Front Microbiol.* 2023 Oct 26;14:1294177. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1294177

#### Информация о соавторе:

Водопьянов Сергей Олегович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора

#### Information about co-author:

Sergey O. Vodopyanov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections of the Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rosпотребнадзор

## НОВОСТИ НАУКИ

### Новые инструменты для разработки препаратов против *Acinetobacter*

Устойчивость к противомикробным препаратам (AMR) у *Acinetobacter baumannii* является неудовлетворенной медицинской потребностью. Множественные лекарственно-устойчивые/чрезвычайно лекарственно-устойчивые штаммы *A. baumannii* не демонстрируют хорошего роста в моделях *in vivo*, и, следовательно, их реакция на антибактериальную терапию непоследовательна. Проблема была решена путем внедрения мотивов устойчивости к карбапенемам в высоковирулентный генетический фон *A. baumannii* AB5075. Этот штамм имеет хромосомно-кодируемый оха-23, который был удален (Δоха-23), затем были введены плазмиды, экспрессирующие оха-23, оха-24/40, оха-58, *imp-1*, *vim-2* и *ndm-1*, для создания мутантных штаммов. Каждый трансформант использовался в качестве контрольного штамма в модели нейтропенической инфекции бедра у мышей и оценивался по степени роста и реакции на меропенем 200 мг/кг подкожно каждые 6 ч (q6h). Фармакодинамические анализы проводились путем преобразования воздействия препарата из дозы (мг/кг) в долю интервала дозирования; концентрации свободного меропенема были > минимальной ингибирующей концентрации (МИК) (fT > МИК). AB5075 и мутант AB5075Δоха-23 имели МИК 32 и 4 мг/л соответственно. Трансформанты, несущие оксациллиназы оха-24/40 и оха-58, имели МИК 64 мг/л. Металло-β-лактамазы *imp-1*, *vim-2* и *ndm-1* имели МИК 128, 64 и 64 мг/л соответственно. Все трансформанты, обработанные растворителем, показали рост *in vivo* в диапазоне 0,75–1,4 log. Реакция на меропенем соответствовала изменяющемуся fT > MIC трансформантов и легко описывалась ингибирующим сигмоидным отношением Emax. Стазис был достигнут при fT > MIC 0,36. Эти трансформанты *A. baumannii* являются бесценными новыми инструментами для оценки соединений против *Acinetobacter* и открывают новый путь для обеспечения готовности к AMR.



Dubey V, Farrington N, Harper N, Johnson A, Horner I, Stevenson A, et al. *Acinetobacter baumannii* transformants expressing oxacillinases and metallo-β-lactamases that confer resistance to meropenem: new tools for anti-*Acinetobacter* drug development and AMR preparedness. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Aug 27:e0022224. DOI: 10.1128/aac.00222-24