

УДК 579.61

DOI: 10.14427/jipai.2025.3.60

## Механизмы антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa*

О.М. Соболева, А.И. Парчуров, Н.Д. Новицкий

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

## Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*

O.M. Soboleva, A.I. Parchutov, N.D. Novitsky

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

### Аннотация

*Pseudomonas aeruginosa* играет ведущую роль среди нозокомиальных патогенов, в том числе благодаря своим механизмам антибиотикорезистентности. В условиях растущего числа мульти- и панрезистентности штаммов эта проблема становится особенно актуальной для здравоохранения, требуя детального изучения механизмов устойчивости и разработки новых стратегий лечения.

**Цель** – систематизация современных данных о механизмах резистентности к антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa*, направленная на выявление ключевых детерминант, влияющих на терапевтическую эффективность. Для достижения цели проведён литературный обзор отечественных и зарубежных публикаций. Анализ включал изучение врождённых, приобретённых и адаптивных механизмов резистентности. *Pseudomonas aeruginosa* характеризуется широким спектром механизмов антибиотикорезистентности. Среди них выделяют ферментативную инактивацию антибиотиков посредством β-лактамаз (AmpC, ESBL, MBL), снижение мембранной проницаемости вследствие мутаций в пориновых белках (например, OprD), а также активное выведение антибиотиков с помощью эффлюксных насосов, включая системы MexAB-OprM и MexXY-OprM. Существенную роль играет горизонтальный перенос генов устойчивости, осуществляемый через интегроны и плазмиды. Дополнительным механизмом считают образование биоплёнок, которые формируют физический барьер, препятствующий проникновению антимикробных препаратов, а системы Quorum sensing регулируют процессы вирулентности и биоплёнокообразования. Совокупность указанных механизмов обуславливает развитие множественной резистентности, что значительно затрудняет терапию синегнойных инфекций.

**Вывод.** *Pseudomonas aeruginosa* демонстрирует высокую пластичность в адаптации к антимикробным препаратам, что обусловлено генетическим разнообразием и взаимодействием механизмов резистентности. Для борьбы с этим микроорганизмом необходимы новые методы лечения, направленные на подавление резистентности и предотвращение распространения устойчивых штаммов.

### Ключевые слова

*Pseudomonas aeruginosa*, синегнойная инфекция, антибиотикорезистентность.

### Summary

*Pseudomonas aeruginosa* occupies a leading position among nosocomial pathogens due to its mechanisms of antibiotic resistance. In the context of increasing resistance to antimicrobial drugs, this problem is becoming especially relevant for healthcare, requiring a detailed study of resistance mechanisms and the development of new treatment strategies. **The aim** is to systematize modern data on the mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, aimed at identifying key determinants affecting therapeutic efficacy.

To achieve the goal, a literature review of domestic and foreign publications was conducted. The analysis included the study of innate, acquired and adaptive mechanisms of resistance. *Pseudomonas aeruginosa* is characterized by a wide range of antibiotic resistance mechanisms. These include enzymatic inactivation of antibiotics by β-lactamases (AmpC, ESBL, MBL), reduction of membrane permeability due to mutations in porin proteins (e.g., OprD), and active excretion of antibiotics by efflux pumps, including the MexAB-OprM and MexXY-OprM systems. Horizontal transfer of resistance genes via integrons and plasmids plays a significant role. Additional mechanisms include biofilm formation to create a physical barrier preventing the penetration of antimicrobial agents and quorum sensing systems to regulate virulence and biofilm formation processes. The combination of these mechanisms determines the development of multiple and extremely pronounced resistance, which significantly complicates the therapy of infections caused by *P. aeruginosa*. **Conclusion.** *Pseudomonas aeruginosa* demonstrates high plasticity in adaptation to antimicrobial drugs due to genetic diversity and the interaction of multiple resistance mechanisms. In order to combat this pathogen, new therapeutic approaches are needed to suppress resistance and prevent the spread of resistant strains.

### Keywords

*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* infection, antibiotic resistance.

## Введение

Синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa* – грамотрицательная аэробная подвижная палочковидная бактерия, входящая в группу условно-патогенных видов бактерий, объединённых термином «ESKAPE». Пять видов оппортунистических бактерий ESKAPE ассоциированы с множественной и крайне высокой устойчивостью к антимикробным препаратам. Широко распространённая в почве и водной среде, *P. aeruginosa* является условно-патогенным микроорганизмом, который является причиной 10-15% внутрибольничных инфекций во всём мире и часто вызывает тяжёлые, даже опасные для жизни инфекции у людей с ослабленным иммунитетом [1]. Синегнойные инфекции являются одной из главных угроз устойчивости к антибиотикам во всём мире, которые приводят к более чем 300 тыс. смертей в год, связанных с устойчивостью к антибиотикам [2].

По состоянию на 2015 г., синегнойная палочка являлась вторым по частоте нозокомиальным патогеном на территории Российской Федерации (18,2% от всех нозокомиальных изолятов). В 2015 г. в РФ частота устойчивости *P. aeruginosa* к различным антибиотикам составляла от 2,2% до 61,4% [3]. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения признала синегнойную инфекцию как одну из наиболее опасных для жизни инфекций, а её возбудитель, обладающий устойчивостью к карбапенемам (CRPa), включён в Список приоритетных бактериальных патогенов ВОЗ. В 2024 г. этот статус был подтверждён – *Pseudomonas aeruginosa* отнесена к группе высокой приоритетности [4].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению устойчивости синегнойной палочки к антимикробным препаратам. В исследованиях, опубликованных в 2020 и 2022 гг., сообщается, что более 70% изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из клинических образцов, проявляли устойчивость к антибиотикам [5-6]. Кроме того, зафиксирована высокая распространённость фенотипа множественной лекарственной устойчивости, а также экстремальной резистентности – у 54%.

Эти данные свидетельствуют о серьёзной проблеме антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в России и мире, подчёркивая необходимость постоянного мониторинга и разработки эффективных стратегий для контроля распространения устойчивых штаммов. Для организации научно обоснованного мониторинга за такими патогенами необходимо понимание механизмов, лежащих в основе антибиотикорезистентности.

Поэтому целью настоящего исследования является систематизация современных данных о механизмах резистентности *Pseudomonas aeruginosa*, направленная на выявление ключевых детерминант, влияющих на терапевтическую эффективность.

## Механизмы антибиотикорезистентности синегнойной палочки

*Pseudomonas aeruginosa* обладает комплексом механизмов резистентности, существенно затрудняющих стандартную антибиотикотерапию. Её устойчивость носит врождённый, приобретённый и адаптивный характер, что делает данный микроорганизм одной из наиболее сложных мишеней для антимикробного воздействия.

а) Врождённая резистентность обусловлена генетически запрограммированными факторами, включая низкую проницаемость внешней мембраны, эффлюксные насосы семейства Mex и продукцию  $\beta$ -лактамазы AmpC, которые формируют базовый уровень устойчивости – он отмечается для всего вида в целом [7].

б) Приобретённая резистентность является следствием разнообразных мутаций, модифицирующих мишени для антибактериальных препаратов, а также за счёт горизонтального переноса генов антибиотикорезистентности.

в) Адаптивная резистентность проявляется в способности бактерии к образованию биоплёнок, чувству кворума (Quorum sensing, QS) повышенной экспрессии генов эффлюксных насосов и изменению метаболических процессов, что временно снижает восприимчивость к антимикробным препаратам. Эти механизмы позволяют *P. aeruginosa* динамически модулировать профиль устойчивости в ответ на изменение окружающих условий, а также на присутствие сигнальных молекул, что в конечном итоге существенно снижает эффективность проводимой этиотропной терапии. Комплексное взаимодействие данных факторов способствует формированию штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, представляющих значительную угрозу для системы здравоохранения [8]. В настоящее время существует настоятельная потребность в изучении особенностей, которыми обладают штаммы *P. aeruginosa*, в том числе и механизмов антибиотикорезистентности [9].

Рассмотрим подробнее указанные выше механизмы формирования устойчивости к антимикробным препаратам.

**1. Ферментативная инактивация антибиотика.** *Pseudomonas aeruginosa* обладает способностью инактивировать антибиотики посредством

специализированных ферментов, которые либо разрушают, либо химически модифицируют антимикробные соединения, снижая их эффективность. Нарушения в системе окислительной репарации ДНК могут способствовать увеличению частоты спонтанных мутаций у *Pseudomonas aeruginosa*. Это, в свою очередь, приводит к усиленной продукции  $\beta$ -лактамаз – ферментов, способных разрушать  $\beta$ -лактамы антибиотики, снижая их эффективность.

$\beta$ -лактамы антибиотики связываются с активным центром пенициллинсвязывающих белков и подавляют их активность (Penicillin-binding proteins, PBP), за счёт чего нарушается синтез клеточной стенки бактерий. Однако *P. aeruginosa* вырабатывает  $\beta$ -лактамазы, мишенью которых является  $\beta$ -лактамоное кольцо, тем самым антибиотики лишаются их антимикробной активности [10]. В зависимости от аминокислотной последовательности и механизма действия выделяют четыре класса  $\beta$ -лактамаз (A, B, C и D) [11]. Ферменты классов A, C и D содержат серин в активном центре, тогда как  $\beta$ -лактамазы класса B (металло- $\beta$ -лактамазы, MBL) представляют собой металлоферменты, требующие ионов цинка для катализования реакции разрушения  $\beta$ -лактамоного кольца. *P. aeruginosa* вырабатывает  $\beta$ -лактамазы класса C, которые препятствуют действию антисинегнойных цефалоспоринов. Ключевым механизмом резистентности к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, часто возникающим вследствие мутаций, является гиперпродукция хромосомной цефалоспориныазы AmpC [12]. В клинических штаммах *P. aeruginosa* также выявлены точечные мутации, приводящие к конформационным изменениям в регуляторном белке транскрипции AmpR, что усиливает экспрессию гена *ampC* и значительно повышает уровень устойчивости к  $\beta$ -лактамам препаратам [13].

Некоторые штаммы *P. aeruginosa* вырабатывают  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (extended spectrum  $\beta$ -lactamases, ESBL), в основном относящиеся к классу A. Также существуют ESBL класса D (например, ESBL типа OXA), гидролизующие оксациллин. Впервые этот класс  $\beta$ -лактамаз был обнаружен именно в изолятах *P. aeruginosa*. Данные ферменты обеспечивают высокий уровень устойчивости к широкому спектру  $\beta$ -лактамов антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины и азтреонам.

Из металло- $\beta$ -лактамаз у *P. aeruginosa* наибольшее клиническое значение отводится ферментам MBL, кодируемым интегроном Вероны (VIM), а также ферментам MBL, активным в отношении

имипенема (IMP) [14]. Гены данных металло- $\beta$ -лактамаз часто находятся на интегронах, нередко вместе с другими генами устойчивости, и обеспечивают высокий уровень устойчивости к карбапенемным антибиотикам.

Глубокий генотипический анализ данных более 30 тысяч изолятов синегнойной палочки, аккумулированных в базах данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и проанализированных в работе [15] показал, что у *P. aeruginosa* сохраняется большое разнообразие аллелей  $\beta$ -лактамаз, которые в настоящий момент в значительной степени пока не изучены и не распознаны.

**2. Снижение проницаемости клеточной стенки.** Наружная мембрана (НМ) клеточной стенки грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, функционирует как барьер с избирательной проницаемостью, затрудняющий доступ антибиотиков. Она представляет собой асимметричную двойную мембрану, в состав которой входят фосфолипиды и липополисахариды (ЛПС), а также белки порины. Липополисахарид, в свою очередь, состоит из липида А, полисахаридного ядра и О-антигена. Известно, что лимонная и молочная кислоты выполняют роль хелатирующих агентов – они нарушают стабильность полисахаридного каркаса за счёт связывания с катионами  $Mg^{2+}$  в составе молекулы ЛПС. Этот процесс приводит к изменению проницаемости клеточной стенки бактерий, дополнительно увеличивая защиту от антибактериальных препаратов [16].

В составе клеточной стенки, а точнее наружной мембраны *P. aeruginosa* имеются порины для создания  $\beta$ -цилиндрических белковых каналов в НМ, через которые проникают гидрофильные антибиотики [17]. Мутации, влияющие на экспрессию или функцию порина, могут снижать проницаемость НМ, что приводит к повышению устойчивости к антибиотикам. Например, дефицит OprD приводит к высокой устойчивости к карбапенемным антибиотикам, в частности, к имипенему [18].

Антибиотики должны проникать через НМ, чтобы воздействовать на внутриклеточные мишени. Накопление антибиотиков в клетке у *P. aeruginosa* существенно снижено из-за низкой проницаемости её НМ. Относительный недостаток поринов в НМ снижает скорость проникновения антибиотиков в клетку. При этом порины не только участвуют в транспортировке питательных веществ и других молекул через клеточную стенку, но и играют роль в передаче сигналов,

адгезии и стабильности мембраны. У *P. aeruginosa* имеется 26 различных типов порина, из которых OprF является наиболее распространённым [19].

OprF, наиболее распространённый нелипопротеиновый белок внешней мембраны, играет важную роль в поддержании целостности НМ и участвует во многих физиологических процессах, таких как образование биоплёнки и патогенез. Он известен как неспецифический водный канал для основного поглощения ионов и сахаридов, но демонстрирует низкую эффективность в отношении антибиотиков. Помимо OprF, остальные известные порины *P. aeruginosa* являются субстрат-специфичными. Среди них OprD является наиболее хорошо изученным, поскольку он не только перемещает основные аминокислоты и пептиды, но и способствует проникновению карбапенемовых антибиотиков, особенно имипенема и меропенема, в клетку, служа важной мишенью для антибиотикотерапии.

OprD был обнаружен в большом количестве в везикулах НМ [20]. Эти везикулы отходят от НМ, заполнены периплазматическими компонентами и выполняют несколько жизнеобеспечивающих функций: модуляция иммунитета хозяина, доставка факторов вирулентности, приобретение питательных веществ и стабилизация структуры биоплёнок [21]. Считается, что везикулы НМ, богатые OprD, поглощают и накапливают в себе карбапенемы, что приводит к одновременному снижению концентрации карбапенема в бактериальной клетке [19].

OprH является самым маленьким порином, обнаруженным у *P. aeruginosa* [22], он ответственен за поглощение двухвалентных катионов. OprH взаимодействует с ЛПС посредством электростатических взаимодействий и затем уплотняет наружную мембрану. В отличие от  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, которые проникают через клеточную стенку через порины, полимиксиновые и аминогликозидные антибиотики проникают через клеточную стенку, взаимодействуя с отрицательно заряженными молекулами ЛПС [23]. Следовательно, избыточная экспрессия OprH предотвращает связывание этих антибиотиков с ЛПС и их попадание в клетку, что придаёт *P. aeruginosa* устойчивость к полимиксиновым и аминогликозидным антибиотикам.

**3. Бактериальные системы эффлюкса** делятся на семь основных семейств:

1. бактериальные связывающе-транспортирующие протеины (RND),
2. АТФ-связывающие кассетные транспортёры (ABC),

3. бактериальные мембранные транспортёры (MFS),
4. малые транспортёры множественной лекарственной устойчивости (SMR),
5. экструзии лекарственных и токсичных соединений (MATE),
6. протеобактериальная антимикробная эффлюксная структура (PACe),
7. переносчик *p*-аминобензоил-глутамата (AbgT) [24].

Ключевая роль в устойчивости к антибиотикам, особенно у *P. aeruginosa*, отводится семейству RND [25], которое включает в себя комплекс цитоплазматических мембранных переносчиков, периплазматических связывающих белков и белков пориновых каналов НМ [26]. Семейство систем эффлюкса RND состоит из двух основных компонентов: мультилекарственного выведения (Mex) и порина, локализованного в НМ (Opr) [16]. В семействе RND наиболее распространённой считается система выведения MexXY, состоящая из двух важнейших белков (MexY и MexX), которые вместе выводят токсичные вещества, в том числе и антибактериальные препараты, из бактериальной клетки [27].

В развитии антибиотикорезистентности особую роль играет также сверхэкспрессия генов эффлюксных насосов. Мутации в регуляторных генах, таких как *mexR*, *nalB*, *nalC* и *nalD*, могут нарушать механизмы контроля экспрессии эффлюксных систем, что приводит к их гиперактивации и снижению чувствительности синегнойной палочки к различным антибактериальным препаратам. Например, усиление работы насоса MexAB-OprM повышает резистентность *Pseudomonas aeruginosa* к  $\beta$ -лактамовым антибиотикам и фторхинолонам. Мутации в гене *mexZ* способны повышать экспрессию системы MexXY-OprM, что выражается в увеличении устойчивости к аминогликозидам,  $\beta$ -лактамовым антибиотикам и фторхинолонам [28].

**4. Модификация мишеней антибиотиков посредством соответствующих мутаций.** Например, мутации в генах, кодирующих гиразу ДНК (гены *gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (гены *parC* и *parE*), могут изменить аффинитет данных ферментов к хинолоновым антибиотикам, за счёт чего развивается резистентность к фторхинолонам [29]. Установлено, что мутации генов, кодирующих рибосомальные белки малой субъединицы рибосом, приводят к высокой устойчивости к аминогликозидам, воздействующим на трансляцию белков.

Ключевым механизмом устойчивости к аминогликозидам, наряду с уже известными моди-

фицирующими ферментами, является нарушение функциональности белков трансляционного аппарата. Установлено, что точечные мутации в гене *fusA1*, кодирующем фактор элонгации EF-G1A, нарушают функцию 30S-субъединицы рибосомы и тем самым снижают чувствительность к амикацину, гентамицину и другим представителям данной группы антимикробных препаратов. Эти мутации локализируются в критических доменах и приводят к увеличению минимальной подавляющей концентрации (МПК) в 4-8 раз [30]. Для ряда клинических изолятов отмечено, что эти изменения сопровождаются активацией экспрессии системы MexXY-OprM, обеспечивающей активный вывод препарата из клетки, что свидетельствует о синергизме между мутациями и эффлюксными насосами в формировании множественной лекарственной устойчивости [31].

Устойчивость к  $\beta$ -лактамам обусловлена не только продукцией  $\beta$ -лактамаз и снижением экспрессии порина OprD, рассмотренными выше, но и потенциальной перестройкой структуры пенициллинсвязывающих белков (РВР). Эти белки участвуют в синтезе слоя пептидогликана – необходимого компонента клеточной оболочки и, таким образом, обеспечивают структурную целостность клеток бактерий. Существует функциональная избыточность белков РВР, которая выражается в том, что для роста цепей пептидогликана необходим единственный из группы пенициллинсвязывающих белков – РВР3 [32], кодируемый геном *ftsI*. Ключевую значимость РВР3 для синтеза клеточной стенки *P. aeruginosa* продемонстрировали в эксперименте с помощью модифицированной экспрессии гена *ftsI*: так, ингибирование экспрессии гена *ftsI* приводило к дефектам клеточного деления, т.е. к образованию нитей и лизису клеток [33]. Являясь единственным незаменимым РВР у *P. aeruginosa*, РВР3 является основной мишенью для  $\beta$ -лактамов. Экспериментальные данные подтверждают снижение аффинности пенициллинсвязывающих белков к антибиотикам в условиях мутагенного давления, особенно при сочетании с нарушениями проницаемости наружной мембраны [34]. Экспериментально выведенные мутанты *P. aeruginosa*, резистентные к  $\beta$ -лактамам, часто содержат мутации в гене *ftsI* [35], и изменённые варианты РВР3 также часто встречаются в клинических изолятах со сниженной чувствительностью к  $\beta$ -лактамам [36].

Особую клиническую значимость представляет устойчивость к полимиксинам – препаратам, применяемым при тяжёлых инфекциях, вызван-

ных мультирезистентными штаммами. Основной путь формирования резистентности в данном случае заключается в структурной перестройке липидной части А липополисахаридного слоя, а именно – присоединении 4-амино-L-арабинозы (L-Ara4N) к фосфатным остаткам липида А. Это приводит к уменьшению отрицательного заряда внешней мембраны и снижению сродства к полимиксинам. Активация данного пути контролируется каскадом двухкомпонентных регуляторных систем, включая PhoPQ, PmrAB, ParRS и CprRS, которые индуцируют экспрессию гена *arnBCADTEF*, ответственного за синтез L-Ara4N. Мутации в регуляторном элементе *pmrB* связаны с повышением МПК к колистину, а дополнительный регулятор *cprA* играет ключевую роль в полной реализации фенотипа устойчивости [28,37].

### **Дополнительные факторы, делающие вклад в устойчивость синегнойной палочки к антимикробным препаратам**

**Горизонтальный перенос генов** играет решающую роль в формировании антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa*, обеспечивая её адаптацию к неблагоприятным условиям внешней среды. При этом гены устойчивости могут быть локализованы на различных мобильных генетических элементах (плазмидах, транспозонах, интегронах и профагах) [38]. Устойчивость *P. aeruginosa* к противомикробным препаратам во многом обусловлена мутациями, которые влияют на важнейшие аспекты биологии бактерий, приводя к появлению нескольких механизмов устойчивости [39].

Передача этих генов возможна как между филогенетически близкими, так и между отдалёнными видами бактерий. Особую роль в распространении антибиотикорезистентности играют интегроны – генетические элементы, способные включать мобильные генные кассеты посредством сайт-специфической рекомбинации. Они функционируют как резервуары детерминант устойчивости, способствуя быстрой эволюции резистентных штаммов *P. aeruginosa* [40]. Ключевыми механизмами горизонтального переноса генетического материала являются трансформация, трансдукция и конъюгация, обеспечивающие эффективное распространение устойчивости в бактериальных популяциях.

*P. aeruginosa* может приобретать гены, обеспечивающие устойчивость к аминогликозидам и  $\beta$ -лактамам антибиотикам. Примечательно, что у *P. aeruginosa* были идентифицированы различные гены металло- $\beta$ -лактамаз (МВЛ), которые кодиру-

ют ферменты, способные гидролизовать широкий спектр  $\beta$ -лактамовых антибиотиков [41]. Гены MBL часто связаны с интегронами и плазмидами, при этом интегроны часто содержат одновременно несколько генов антибиотикорезистентности. Есть указания, что многие гены устойчивости у *P. aeruginosa* расположены в островках устойчивости хромосомы, а не в плазмидах [42].

**Особые формы подвижности.** Подвижность бактерий является жизненно важной способностью *P. aeruginosa* и играет существенную роль в колонизации организма хозяина и распространении инфекции. Синегнойная палочка использует несколько различных форм подвижности, из которых наибольшее значение в устойчивости к антибиотикам имеют два:

1) «роение» (swarming) – социальное поведение с характерным образованием усиков на полутвёрдых поверхностях, для которого требуются жгутики и секреция рамнолипидов в качестве поверхностно-активного вещества; пили также вносят свой вклад;

2) «сёрфинг» (surfing) – вид движения, при котором *P. aeruginosa* распространяется по полутвёрдой среде, содержащей гликопротеиновый муцин, который в избытке содержится в слизи, скапливающейся, например, в дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте [43].

Обе формы, как следует из описания, зависят от окружающей среды и часто требуют использования пилей IV типа, жгутиков или рамнолипидных поверхностно-активных веществ. Исследования РНК-последовательности и мутантных транспозонов показали, что фенотипы «роения» и «сёрфинга» связаны со значительными изменениями в экспрессии генов, что одновременно приводит к повышению устойчивости к антибиотикам. Подвижность на основе роения была связана с изменённой регуляцией более 1,5 тыс. генов, включая регуляторные гены, факторы транскрипции, двухкомпонентные сигнальные системы (TCSs) и сигма-факторы [44]. Подвижность на основе сёрфинга была связана с изменённой регуляцией более 2 тыс. генов, и из них был идентифицирован 31 ген резистентности [45].

Как роение, так и сёрфинг играют определённую роль в адаптивных процессах противодействия антибиотикам. Они зависят от окружающей среды и связаны с повышением антибиотикорезистентности по сравнению с альтернативными фенотипами подвижности. Было показано, что роящиеся клетки значительно более устойчивы к аминогликозидам,  $\beta$ -лактамам, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, тетраци-

клину, эритромицину и азитромицину [44]. Однако клетки Surfing продемонстрировали значительно более высокую устойчивость к полимиксинам, аминогликозидам, фторхинолонам, тетрациклину, хлорамфениколу, триметоприму и нескольким  $\beta$ -лактамам, но не к макролидам [45].

**Образование биоплёнки.** *P. aeruginosa* является чрезвычайно активным биоплёнкообразователем – зрелую биоплёнку этот вид способен образовывать уже через 4 часа [46]. В результате биоплёнкообразования бактерии оказываются заключёнными в матрикс из комплекса полимеров – экзополисахаридов, белков и внеклеточной ДНК (eДНК) [47]. Матрикс обеспечивает структурную целостность, стабильность зрелой биоплёнки и даёт бактериям, находящимся внутри неё, несколько важных преимуществ перед планктонной формой существования:

а) механическую защиту от иммунной системы макроорганизма;

б) устойчивость к противомикробным препаратам: за счёт снижения доступа антибиотиков к клеткам, организованным в биоплёнку;

в) устойчивость к высыханию за счёт наличия коллоидов (полисахариды, белки);

г) накопление питательных веществ и высокая ферментативная активность, за счёт чего использование имеющихся ресурсов происходит более эффективно;

д) адгезия и вирулентность: матрица биоплёнки облегчает адгезию к клеткам хозяина, способствуя устойчивой колонизации [48].

Инфекции, связанные с биоплёнками, представляют собой серьёзную клиническую проблему. Образование биоплёнки с *P. aeruginosa* в составе приводит к значительному повышению устойчивости к антибиотикам, что затрудняет лечение. Кроме того, диффузионный барьер, создаваемый матрицей биоплёнки, ограничивает эффективность воздействия антибиотиков только поверхностными слоями биоплёнки, что делает глубоко залегающие инфекции устойчивыми к лечению. Биоплёнки могут образовываться в различных средах, в том числе в анаэробных условиях.

Образование биоплёнки – процесс, регулируемый различными факторами. При образовании синегнойной палочкой зрелых и дифференцированных биоплёнок бактерия использует несколько систем распознавания кворума, в том числе LasI-LasR, RhlI-RhlR и PQS-MvfR [49]. При этом особую роль в регуляции образования биоплёнок играют такие двухкомпонентные регуляторные системы, как GacS/GacA и RetS/

LadS: GacA способствует образованию биоплёнок, а RetS, напротив, подавляет его. Комплекс экзополисахаридов (альгинат, Pel (pellicle), Psl (polysaccharide synthesis locus)), вырабатываемых *P. aeruginosa*, стабилизирует структуру биоплёнки. Внеклеточная еДНК служит жизненно важным компонентом матрикса биоплёнки: она способствует первоначальной межклеточной адгезии, защищает биоплёнку от детергентов и влияет на устойчивость к аминогликозидам [50]. Циклический димерный гуанозинмонофосфат (cyclic dimeric guanosine monophosphate, c-di-GMP) является вторичным мессенджером у бактерий. Высокий уровень c-di-GMP приводит к формированию биоплёнки, а низкое содержание, напротив, способствует планктонному росту синегнойной палочки [51].

Воздействие бактерицидных концентраций дезинфектантов на зрелые биоплёнки, включающие в себя, в том числе *P. aeruginosa*, сопровождается увеличением экспрессии генов, ответственных за адгезию, формирование матрикса и антибиотикорезистентность [52].

**Чувство кворума (QS)** – это система коммуникации, используемая бактериями, состоящими в многовидовой биоплёнке, для согласованности своих реакций в ответ на внешние воздействия. Для взаимодействия с другими участниками биоплёнки *P. aeruginosa* выделяет специфические сигнальные молекулы – аутоиндукторы. Синегнойная палочка использует следующие системы QS для коммуникации: LasI/R, RhlI/R, PQS и IQS; все они взаимосвязаны между собой и имеют чёткое иерархическое подчинение. Фермент LasI (HSL-ацилсинтаза) является частью системы LasR/I и вырабатывает в качестве аутоиндуктора молекулу лактона C<sub>12</sub>-HSL (N-3-оксододеканоил-L-гомосериновый лактон). Молекула C<sub>12</sub>-HSL связывается с рецептором LasR, запускающим экспрессию гена *LasI*, что приводит к выработке факторов вирулентности, а также реорганизации планктонных клеток в биоплёнку [53].

## Литература

1. Crone S, Vives-Flórez M, Kvich L, et al. The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa*. APMIS. 2020;128(3):220-231. doi:10.1111/apm.13010.
2. Sastre-Femenia MÀ, Fernández-Muñoz A, Gomis-Font MA, et al; GEMARA-SEIMC/CIBERINFEC *Pseudomonas* study Group. *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility profiles, genomic epidemiology and resistance mechanisms: a nation-wide five-year time lapse analysis. Lancet Reg Health Eur. 2023;34:100736. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100736.
3. Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных

Система RhlI/R включает в себя фермент RhlI, который синтезирует другую молекулу аутоиндуктора – лактон C<sub>4</sub>-HSL (N-бутирил-L-гомосериновый лактон). Когда C<sub>4</sub>-HSL связывается с рецептором RhlR, он запускает экспрессию гена *RhlI*, отвечающего, как и предыдущая система QS, за синтез определённых факторов вирулентности и компонентов биоплёнок. Эти две системы, LasR/I и RhlR/I, взаимосвязаны, и на их работу влияет третья система QS, называемая «системой передачи сигналов *Pseudomonas* quinolone» (*Pseudomonas* quinolone signal, PQS). Системы LasI/R и RhlI/R регулируют синтез PQS, которая, в свою очередь, влияет на активность белков RhlR и RhlI [54]. Система IQS открыта относительно недавно, она индуцирует новый тип аутоиндуктора – 2-(2-гидроксифенил)-тиазол-4-карбальдегид [55].

Выяснение особенностей этих механизмов необходимо для разработки инновационных методов лечения, которые могут эффективно бороться с растущими проблемами, связанными с инфекциями, вызываемыми *P. aeruginosa*.

## Заключение

*Pseudomonas aeruginosa* демонстрирует высокую способность к развитию и распространению резистентности к антибиотикам, что обусловлено её генетической пластичностью и разнообразием защитных механизмов. В условиях растущей антибиотикорезистентности необходимы глубокое понимание и постоянное обновление знаний о молекулярно-генетических основах устойчивости данного патогена для разработки новых методов терапевтического лечения и эффективных мер профилактики. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление и блокирование путей развития резистентности, а также на создание инновационных антимикробных средств и стратегий, способных преодолеть существующие механизмы устойчивости *P. aeruginosa*.

нозокомиальных патогенов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):164-171. doi:10.36488/cmasc.2018.3.164-171.

4. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance, to guide research, development, and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

5. Садева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., и др. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей. Жур-

- нал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):309-321. doi:10.36233/0372-9311-241.
6. Матиевская Н.В., Волосач О.С., Кузьмич И.А. Синергонная инфекция у пациентов стационаров различного профиля: клинические и микробиологические аспекты. В: Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022;12(1):87-92. doi:10.18565/epidem.2022.12.1.87-92.
  7. Langendonk RF, Neill DR, Fothergill JL. The building blocks of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for current resistance-breaking therapies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:665759. doi:10.3389/fcimb.2021.665759.
  8. Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Front Microbiol.* 2024;15:1374466. doi:10.3389/fmicb.2024.1374466.
  9. Ковалевич А.А., Водопьянов А.С., Писанов Р.В. Современные аспекты генетической организации *Pseudomonas aeruginosa* как одного из возбудителей внебольничных и нозокомиальных пневмоний. *Бактериология.* 2024;9(1):87-94. doi:10.20953/2500-1027-2024-1-87-94.
  10. Glen KA, Lamont IL.  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: current status, future prospects. *Pathogens.* 2021;10(12):1638. doi:10.3390/pathogens10121638.
  11. Akhtar A, Fatima N, Khan HM. Beta-lactamases and their classification: an overview. In: *Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria: Threats and Challenges.* 2022:25-33. doi:10.1007/978-981-16-9097-6\_3.
  12. Lorusso AB, Carrara JA, Barroso CDN, et al. Role of Efflux Pumps on Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15779. doi:10.3390/ijms232415779.
  13. Juan C, Torrens G, González-Nicolau M, Oliver A. Diversity and regulation of intrinsic  $\beta$ -lactamases from non-fermenting and other Gram-negative opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):781-815. doi:10.1093/femsre/fux043.
  14. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3472-3500. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.002.
  15. Mack AR, Hujer AM, Mojica MF, et al.  $\beta$ -Lactamase diversity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(3):e00785-24. doi:10.1128/aac.00785-24.
  16. Qin S, Xiao W, Zhou C, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):199. doi:10.1038/s41392-022-01056-1.
  17. Welte W, Nestel U, Wacker T, et al. Structure and function of the porin channel. *Kidney Int.* 1995;48(4):930-940. doi:10.1038/ki.1995.374.
  18. Fang ZL, Zhang LY, Huang YM, et al. OprD mutations and inactivation in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from China. *Infect Genet Evol.* 2014; 21:124-128. doi:10.1016/j.meegid.2013.10.027.
  19. Chevalier S, Bouffartigues E, Bodilis J, et al. Structure, function and regulation of *Pseudomonas aeruginosa* porins. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(5):698-722. doi:10.1093/femsre/fux020.
  20. Park AJ, Hansen LM, Kulasekara BR, et al. Tracking the dynamic relationship between cellular systems and extracellular subproteomes in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Proteome Res.* 2015;14(11):4524-4537. doi:10.1021/acs.jproteome.5b00262.
  21. Schwachheimer C, Kuehn MJ. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(10):605-619. doi:10.1038/nrmicro3525.
  22. Wu W, Huang J, Xu Z. Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: Regulation and therapeutic implications. *Microb Biotechnol.* 2024;17(5):e14487. doi:10.1111/1751-7915.14487.
  23. Saxena D, Le CF, Ain Q, et al. Tackling the outer membrane: facilitating compound entry into Gram-negative bacterial pathogens. *npj Antimicrob Resist.* 2023;1(1):17. doi:10.1038/s43856-023-00177-y.
  24. Ahmad I, Ali M, Ali R, et al. Multidrug Efflux Protein Families in Bacteria: ABC, RND, MFS, SMR, MATE, PACE, AbgT (An Update). *Biochemistry.* 2024;1-32. doi:10.13140/RG.2.2.32729.12640.
  25. Иванов М.Э., Фурсова Н.К., Потапов В.Д. Суперсемейства эффлюксных насосов *Pseudomonas aeruginosa*. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(1):53-58. doi:10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58.
  26. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Front Microbiol.* 2011;2:65. doi:10.3389/fmicb.2011.00065.
  27. Dreier J, Ruggerone P. Interaction of antibacterial compounds with RND efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2015;6:660. doi:10.3389/fmicb.2015.00660.
  28. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019;37(1):177-192. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
  29. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(9):a025320. doi:10.1101/cshperspect.
  30. Sultan I, Rahman S, Jan AT, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2023;14:1177803. doi:10.3389/fmicb.2023.1177803.
  31. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(4):582-610. doi:10.1128/CMR.00040-09.
  32. Douglas MW, Dow G, Campbell DA, et al. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn's unit – an infection control study. *Burns.* 2001;27(2):131-135. doi:10.1016/S0305-4179(00)00171-4.
  33. Glen KA, Lamont IL. Penicillin-binding protein 3 sequence variations reduce susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to  $\beta$ -lactams but inhibit cell division. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(9):2170-2178. doi:10.1093/jac/dkz203.
  34. Fraile-Ribot PA, Mulet X, Cabot G, et al. Mechanisms leading to ceftolozane/tazobactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Front Microbiol.* 2018;9:685. doi:10.3389/fmicb.2018.00685.
  35. Wardell SJT, Rehman A, Martin LW, et al. A large-scale whole-genome comparison shows that experimental evolution in response to antibiotics predicts changes in naturally evolved clinical *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e01619-19. doi:10.1128/AAC.01619-19.
  36. Castanheira M, Mills JC, Costello SE, et al. Combination of MexAB-OprM overexpression and mutations in efflux regulators, PBPs and chaperone proteins is responsible for ceftazidime/avibactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from US hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(9):2588-2595. doi:10.1093/jac/dkz238.
  37. Fernández L, Gooderham WJ, Bains M, et al. Adaptive resistance to the “last hope” antibiotics polymyxin B and colistin in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by the novel two-component regulatory system ParR-ParS. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3372-3382. doi:10.1128/AAC.00242-10.
  38. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(2):328. doi:10.3390/antibiotics12020328.
  39. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. *Water.* 2020;12(12):3313. doi:10.3390/w12123313.

40. Bhat BA, Mir RA, Qadri H, et al. Integrons in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. *Front Microbiol.* 2023;14:1231938. doi:10.3389/fmicb.2023.1231938.
41. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(6):568-575. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001.
42. Magnet S, Smith TA, Zheng R, et al. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(5):1577-1583. doi:10.1128/AAC.47.5.1577-1583.2003.
43. Warrell DL, Dickinson S, Kimura K, et al. Interspecies surfactants serve as public goods enabling surface motility in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2024;206(10):e00281-24. doi:10.1128/jb.00281-24.
44. Coleman SR, Blimkie TM, Falsafi R, et al. Overexpression of the small RNA PA0805.1 in *Pseudomonas aeruginosa* modulates the expression of a large set of genes and proteins, resulting in altered motility, cytotoxicity, and tobramycin resistance. *mSystems.* 2020;5(3):e00204-20. doi:10.1128/mSystems.00204-20.
45. Sun E, Gill EE, Falsafi R, et al. Broad-spectrum adaptive antibiotic resistance associated with *Pseudomonas aeruginosa* mucin-dependent surfing motility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(9):e00848-18. doi:10.1128/AAC.00848-18.
46. Meesilp N, Mesil N. Effect of microbial sanitizers for reducing biofilm formation of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on stainless steel by cultivation with UHT milk. *Food Sci Biotechnol.* 2019;28(1):289-296. doi:10.1007/s10068-018-0461-7.
47. Thi MTT, Wibowo D, Rehm BHA. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8671. doi:10.3390/ijms21228671.
48. Limoli DH, Jones CJ, Wozniak DJ. Bacterial extracellular polysaccharides in biofilm formation and function. *Microbiol Spectr.* 2015;3(3):MB-0011-2014. doi:10.1128/microbiolspec.
49. Ambreetha S, Singh V. Genetic and environmental determinants of surface adaptations in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (Reading).* 2023;169(6):001335. doi:10.1099/mic.0.001335.
50. Wei Q, Ma LZ. Biofilm matrix and its regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):20983-21005. doi:10.3390/ijms141020983.
51. Park S, Sauer K. Controlling biofilm development through cyclic di-GMP signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2022; 1386:69-94. doi:10.1007/978-3-031-08491-1\_3.
52. Кузин В.В., Колупаева Н.В., Щербакова О.А., и др. Воздействие дезинфицирующих веществ на биоплёнки *Pseudomonas aeruginosa*: чувствительность и адаптация. *Бактериология.* 2023;8(4):28-35. doi:10.20953/2500-1027-2023-4-28-35.
53. Kanak KR, Dass RS, Pan A. Anti-quorum sensing potential of selenium nanoparticles against LasI/R, RhII/R, and PQS/MvfR in *Pseudomonas aeruginosa*: a molecular docking approach. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1203672. doi:10.3389/fmolb.2023.1203672.
54. Venturi V. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;30(2):274-291. doi:10.1111/j.1574-6976.2005.
55. Cornelis P. Putting an end to the *Pseudomonas aeruginosa* IQS controversy. *Microbiologyopen.* 2020;9(2):e962. doi:10.1002/mbo3.962.

#### Сведения об авторах

Соболева Ольга Михайловна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а. E-mail: meer@yandex.ru.

Парчуртов Антон Игоревич – стажер-исследователь Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: parchutovanton@gmail.com

Новицкий Никита Денисович – стажер-исследователь Кемеровского государственного медицинского университета. E-mail: nikita2004nov@mail.ru

Поступила 09.09.2025.